

DIE PRIMÄRE AMENORRHOE

Eine Untersuchung an 78 Patientinnen

Imogen Eversmann

1979
-

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 • 8000 München 5 • Telefon 268177

AUS DER I. FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Direktor: PROFESSOR DR. J. ZANDER

DIE PRIMÄRE AMENORRHOE: Eine Untersuchung an
78 Patientinnen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt an einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von:

Imogen Eversmann
Ohmstr. 13
8000 München 40

München 1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz.Dr.H.MICKAN
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.J.ZANDER
Dekan:	Prof.Dr.W.SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 8.5.1979



MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T

	Seite
A) Einleitung	6
B) Methodisches Vorgehen	8
C) Patientengut, soziale Daten der Patientinnen	10
D) Grunderkrankungen der primären Amenorrhoe	
1. Hyperprolaktinämien	14
2. Hypothalamische Störungen	16
3. Hypophysenunterfunktion	18
4. Hypophysentumoren	20
5. XX-Gonadendysgenesien	21
6. XY-Gonadendysgenesien	23
7. Testikuläre Feminisierung	24
8. Mit Chromosomenanomalien vergesellschaftete Gonadendysgenesien	26
9. Gonadenhypoplasien	29
10. Gonadenaplasien	30
11. Uterus- bzw. Vaginalatresien	31
12. Endometriumpaplasien	32
13. Adrenale Dysfunktionen	33
14. Thyreoidale Dysfunktionen	34
E) Klassifizierung der Grunderkrankungen der primären Amenorrhoe	35

F) Diskussion	
a) Charakterisierung der einzelnen Gruppen	37
b) Diskussion der Einteilung der primären Amenorrhoe	69
G) Zusammenfassung	78
H) Tabellen	80
I) Literaturverzeichnis	83

A) EINLEITUNG

Die primäre Amenorrhoe wird definiert als das Fehlen einer monatlichen Blutung bis zum 16. Lebensjahr oder auch als das Sistieren der Blutungen nach ein bis zwei schwachen Menstruationen.

Einige Autoren setzen die Altersgrenze bei 18 Jahren fest (66, 89). Dies erscheint heute relativ spät, da zum einen die Menarche durchschnittlich bereits mit 12 1/2 Jahren einsetzt, zum anderen eine ätiologische Klärung der Amenorrhoe im Alter von 16 Jahren aus therapeutischen Gründen wichtig ist.

Die primäre Amenorrhoe ist lediglich eine symptomatische Krankheitsbezeichnung. Dieses Symptom, die fehlende Menstruation bei jungen Mädchen, ist schon seit langer Zeit bekannt. Bereits in Erzählungen über Jeanne d'Arc findet es Erwähnung. Allerdings wurde es damals als Zeichen ihrer Jungfräulichkeit fehlgedeutet.

Mit der Entwicklung differenzierter Untersuchungsmethoden wie Chromosomenanalyse, quantitativer Bestimmung von Östrogenen, Androgenen und der hypothalamischen und hypophysären Hormone und der Laparoskopie sind die verschiedenen Erkrankungen erfaßbar geworden, welche eine primäre Amenorrhoe verursachen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, an Hand katamnestischer Untersuchungen von Patientinnen eine Übersicht der verschiedenen Ätiologien zu geben und eine Klassifizierung vorzunehmen, die sinnvolle Aussagen über Therapie und Prognose ermöglicht.

Verschiedene Autoren haben sich bei der Klassifizierung der primären Amenorrhoe darauf beschränkt, die Krankheitsbilder so einander zuzuordnen, daß die Gemeinsamkeit in Bezug auf morphologische Kennzeichen oder einzelne diagnostische Maßnahmen festgehalten wird, therapeutische Gesichtspunkte blieben damit unberücksichtigt.

In der vorliegenden Untersuchung wird versucht, eine Klassifizierung der primären Amenorrhoe vorzustellen, die an Hand gemeinsamer klinischer und diagnostischer Merkmale die einzelnen Krankheiten gegeneinander abgrenzt und festlegt, auf welcher Ebene die Störung der Sexualfunktion liegt. Diese Miteinbeziehung der Pathogenese ermöglicht eine Zusammenfassung der Erkrankungen zu Gruppen, die in Bezug auf Diagnostik, Therapie und Prognose einheitlich sind.

B) Methodisches Vorgehen

Zur Untersuchung der primären Amenorrhoe wurden die Krankengeschichten von Patientinnen ausgewertet, die zwischen 1970 und 1976 die Hormonsprechstunde der I. Frauenklinik München besuchten.

Im Patientengut der I. Frauenklinik wurden 78 Frauen mit primärer Amenorrhoe registriert. Bei einer jährlichen Patientenzahl der Poliklinik von ca. 6000 - 7000 wird deutlich, daß es sich bei der primären Amenorrhoe um ein relativ seltenes Krankheitsbild handelt.

Die Krankengeschichten wurden in Bezug auf die körperlichen und gynäkologischen Befunde ausgewertet. Folgende diagnostische Maßnahmen wurden vorwiegend eingesetzt:

- der vaginale Abstrich (Funktionscytologie)
- die Bestimmung der Gonadotropine
 - a) im 24-Stunden-Urin mittels Bioassay
 - b) radioimmunologisch wurden LH, FSH und hPRL mit einer Doppelantikörpermethode bestimmt:

Lutropin (LH):

Zur LH-Bestimmung wurde als Antigen die Präparation LER 960 und als 1. Antikörper Kaninchen-Antiserum in einer Verdünnung von 1 : 120.000 verwendet. Als Standard diente eine Verdünnungsreihe von LER 907 (Empfindlichkeit der Methode: 10ng/ml).

Follitropin (FSH):

Zur Bestimmung von FSH wurde benutzt als Antigen LER 1366 und als 1. Antigen Antiserum gegen FSH in einer Verdünnung von 1 : 30.000. Als Standard diente eine Verdünnungsreihe von LER 907 (Empfindlichkeit der Methode: 20 ng/ml).

Prolaktin (hPRL):

Für die PRL-Bestimmung wurde verwandt als Antigen VLS 1 bzw. VLS 2, als 1. Antikörper anfangs Kaninchen-Antiserum gegen VLS 1, seit 1975 ein Kaninchen-Antikörper gegen gereinigtes Serum-hPRL eines Patienten mit Hypophysentumor.

Als Standard wurde eine Verdünnungsreihe eines Schwangerenserums verwendet, das am MRC Standard 71/222 (Holly Hill, London) geeicht worden war (Empfindlichkeit der Methode: 30 ng/ml).

- Bestimmung der Östrogene im Urin nach der Brown'schen Methode
- Messung der Ausscheidung der 17-Ketosteroide nach Zimmermann, die der 17-Hydroxycorticoide nach Porter Silber
- Stimulationstest für LH und FSH mit LHRH: nach Entnahme einer Blutprobe wurde 0,025 mg LHRH (Fa. Hoechst) i.v. appliziert, nach 30 Minuten wurde eine weitere Blutprobe entnommen.
- Gestagentest
- Östrogentest

in einigen Fällen:

- Schilddrüsenfunktionstest (T_3 T_4 -Test)
- Zuckerbelastungstest (GTT)
- Kerngeschlechtsbestimmung im Abstrich der Wangenschleimhaut (Barr)
- Chromosomenanalyse an Hand der Leukozyten im Blut (Drumstick)
- Röntgenuntersuchung von Sella turcica, Skelett (Epiphysenfugen), ableitenden Harnwegen
- neurologische und ophtalmologische Untersuchungen
- Laparoskopie

Bei fehlenden Angaben in den Krankenblättern wurden die Patientinnen soweit als möglich nachuntersucht oder die Untersuchungsergebnisse durch schriftliche Anfragen bei den Patientinnen und den weiterbehandelnden Ärzten vervollständigt.

C) Patientengut, soziale Daten der Patientinnen

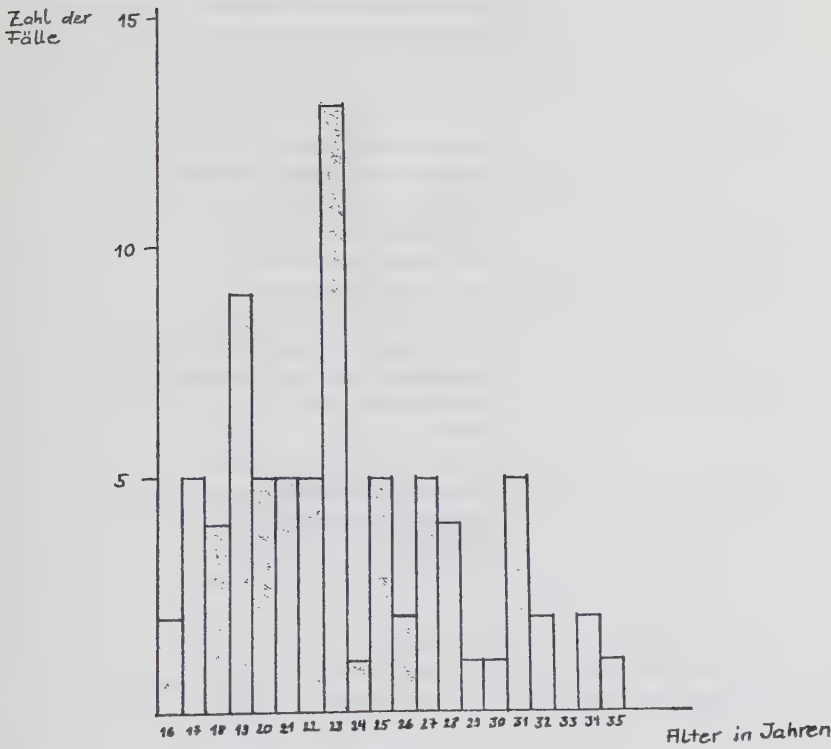
Als Gründe für die Ein- oder Überweisung in die Hormonsprechstunde gaben die Patientinnen das Fehlen einer Menstruation an (in 47 % der Fälle) oder deren Einsetzen nur unter Medikation (44 %), in 7 Fällen war die Menstruation 1 - 2 mal spontan aufgetreten, dann aber ausgeblieben. Die Patientinnen waren meist verheiratet und gaben als Grund ihres Arztbesuches Kinderwunsch an. Ein großer Anteil der Patientinnen war zu Beginn der Behandlung verheiratet (ca. 30 % der Patientinnen), 3 Frauen heirateten während der Behandlung, eine Frau wurde geschieden.

64 % der Patientinnen waren berufstätig, 13 % waren zu Beginn der Behandlung noch in Ausbildung. Sonstige soziale Faktoren waren aus den Krankengeschichten nicht eruierbar.

Die Behandlungsdauer war sehr unterschiedlich, durchschnittlich wurden die Frauen sechsmal in der Hormonsprechstunde behandelt. Dies ist ein Hinweis dafür, daß die Abklärung und Behandlung einer primären Amenorrhoe ein mehrmaliges Einbestellen der Patienten erforderte, das Maximum lag bei 19 Konsultationen.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen zu Beginn der Behandlung betrug 22 Jahre, die jüngste Patientin war 16 Jahre alt, die älteste 36. Diese Altersverteilung zeigte eine Häufung zwischen dem 19. und 23. und zwischen dem 27. und 28. Lebensjahr (Abbildung 1).

Tab 1 Altersverteilung der Patientinnen



D) Grunderkrankungen der primären Amenorrhoe

An Hand der verschiedenen Daten aus klinischem Befund, diagnostischen Maßnahmen und therapeutischem Vorgehen und Erfolgen ließen sich 14 Patientengruppen bilden mit Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie

	Anzahl der Patientinnen
1. Hyperprolaktinämie	7
2. Hypothalamische Dysfunktion	8
3. Hypophysenunterfunktion	12
4. Hypophysentumor	2
5. XX-Gonadendysgenese	13
6. XY-Gonadendysgenese	2
7. Testikuläre Feminisierung	3
8. mit Chromosomenanomalien vergesellschaftete Gonadendysgenese	15
9. Gonadenhypoplasie	5
10. Gonadenaplasie	1
11. Uterus- bzw. Vaginalatresie	3
12. Endometriumpaplasie	3
13. Adrenale Dysfunktion	2
14. Thyreoidale Dysfunktion	2

1. Hyperprolaktinämien (Tab. 2)

Klinischer Befund

Sieben Patientinnen waren in der vorliegenden Untersuchung an einem sogenannten Amenorrhoe-Galaktorrhoe-Syndrom erkrankt. Die Frauen hatten normal entwickelte sekundäre Geschlechtsmerkmale, auch die Brustentwicklung war normal bis auf eine Patientin, bei der ein eunuchoider Habitus vorlag. In vier Fällen wurde eine Galaktorrhoe festgestellt, die sich in zwei Fällen erst auf Provokation hin manifestierte. Die gynäkologische Untersuchung ergab ein normal entwickeltes äußeres Genitale bis auf eine Patientin, bei der eine hypoplastische Vagina auffiel, während die Untersuchung des inneren Genitals in allen Fällen eine Unterentwicklung ergab. Der Vaginalabstrich fiel bei zwei Patientinnen normal aus, in den übrigen lag er nicht vor. Ein Östrogendefizit konnte deshalb nicht allgemein verifiziert werden.

Hormonana- lyse

Die Prolaktinwerte waren bei allen Patientinnen stark erhöht, während LH und FSH nicht meßbar waren oder im Normbereich (FSH = 5 - 15 U/ml, LH = 5 - 18 U/ml) lagen.

Röntgen- befund

Der Sellabefund war bei vier Fällen pathologisch und deutete auf einen Tumor im Hypophysenbereich hin. Ophthalmologische und neurologische Untersuchungen ergaben keine Sehstörungen oder sonstige neurologische Ausfälle als Hinweis auf eine Tumorausbreitung.

In vier Fällen war also röntgenologisch ein Tumor im Bereich der Hypophyse in Betracht zu ziehen, während in den übrigen Fällen kein pathologischer Prozeß in diesem Bereich festgestellt werden konnte.

Therapie

Therapeutisch wurde bei drei Patientinnen Bromergocryptin eingesetzt trotz pathologischer Sellabefunde: Bei einer Patientin (Nr. 2) traten ovulatorische Zyklen auf, was für eine Normalisierung der Hypophysenfunktion spricht. Bei einer zweiten Patientin (Nr. 3), die regelmäßige Menstruationen hatte, waren Ovulationen allerdings nicht nachweisbar. Die Milchabsonderung ging in beiden Fällen zurück. Bei der dritten Patientin (Nr. 5) wurde die Therapie mit Bromergocryptin nach der Entfernung eines nicht näher definierten Hypophysenadenoms eingesetzt. Erst diese medikamentöse Nachbehandlung bewirkte ovulatorische Zyklen und Rückgang der Galaktorrhoe. Bei einer weiteren Patientin wurde eine transphenoidale Sellaeröffnung vorgenommen und eine fibröse Zerstörung der Hypophyse festgestellt, über die weitere Therapie ist nichts bekannt.

Zwei weitere Patientinnen ohne pathologischen Sellabefund wurden lediglich mit Östrogen-Progesteron-Kombinationspräparaten substituiert. Bei einer der Patientinnen (Nr. 7) wurden ovulatorische Zyklen induziert, bei der anderen nur Menstruationen ausgelöst.

Die letzte Patientin (Nr. 6) zeigte ovulatorische Zyklen nach einer Clomiphen-Behandlung.

2. Hypothalamische Fehlfunktionen (Tab. 3)

Klinischer Befund

Acht Patientinnen waren in die Gruppe der hypothalamischen Störungen einzuordnen. Sie waren phänotypisch unauffällig und ergaben an Hand der gynäkologischen Untersuchung keine pathologischen Anhaltspunkte.

Bei vier Patientinnen war eindeutig eine psychopathologische Persönlichkeitsveränderung festzustellen. Im ersten Fall (Nr. 8) ergab die psychologische Untersuchung der 21jährigen Patientin eine schwere Depression. Sie fühlte sich als Frau insuffizient und wollte ins Kloster. Bei der zweiten Patientin (Nr. 9) wurde ein ausgeprägter Infantilismus der bereits 25jährigen Patientin diagnostiziert, der auf einer pathologischen Bindung an die Eltern beruhte. Der gleiche psychopathologische Befund lag bei der dritten Patientin (Nr. 11) vor, die zwar erst 16 Jahre alt war, aber für ihr Alter zu infantil, die Eltern übervorsorglich. Bei der vierten Patientin (Nr. 10) handelte es sich um eine Anorexia nervosa, deren Ursache nicht zu eruieren war.

In der Hälfte der Fälle der hypothalamischen primären Amenorrhoe waren also psychische Schwierigkeiten feststellbar, die eine psychologische Exploration in diesen Fällen notwendig machten.

Bei den übrigen vier Patientinnen waren weder psychische Störungen noch organische Defekte im Bereich des Hypothalamus festzustellen, es gab auch keinen Hinweis auf zurückliegende Hirntraumata oder Meningoencephalitiden. Sie werden deshalb zu den idiopathischen Formen der hypothalamischen Dysfunktionen gezählt.

Hormon-analyse

Bei allen Patientinnen lagen die Gonadotropin-Werte im Normbereich. Bei den Patientinnen Nr. 8, 11 und 12 lagen nur die Gesamt-Gonadotropin-Werte vor, so daß ihre Einordnung nur auf der Abwesenheit sonstiger pathologischer Befunde beruht. Bei den Patientinnen 14 und 15 lag ein Mißverhältnis von FSH und LH vor, LH war wesentlich erhöht im Gegensatz zu FSH (Nr. 14: LH 50 U/ml, FSH 3,5 U/ml, Nr. 15: LH 58 U/ml, FSH 3 U/ml).

Chromosomenanalyse, Röntgen-Diagnostik, neurologische wie ophthalmologische Untersuchung ergaben keine pathologischen Befunde.

Therapie

Bis auf die Patientin Nr. 4, bei der bis zum Epiphysenfugenschluß auf eine Therapie verzichtet wurde, wurde bei allen übrigen Patientinnen eine Hormontherapie vorgenommen:

In der Mehrzahl der Fälle beschränkte sich die Therapie auf eine Hormonsubstitution mit einem Östrogen-Progesteron-Kombinationspräparat, die bei allen Patientinnen zur Auslösung von Menstruationen führte, jedoch keine ovulatorischen Zyklen bewirkte. Nur bei einer Patientin (Nr. 10) kam es auch nach Absetzen der Therapie zu regelmäßigen, wenn auch monophasischen Zyklen.

Bei einer Patientin (Nr. 8) wurde eine Clomiphenbehandlung durchgeführt, die zu einem ovulatorischen Zyklus führte. Nach Absetzen der Therapie trat die Blutung nur sporadisch auf, zu Ovulationen kam es nicht mehr.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Mehrzahl der hypothalamisch bedingten Amenorrhoeen sich nicht mit einer Hormontherapie kausal kurieren ließ. Als besonders therapieresistent erwiesen sich die psychisch auffälligen Patientinnen,

bei denen zusätzlich eine psychotherapeutische Behandlung indiziert ist. Im Falle einer Anorexia nervosa ist eine forcierte Nahrungszufuhr zur Gewichtsnormalisierung und Psychotherapie notwendig.

3. Hypophysenunterfunktion (Tab. 4)

Klinischer Befund

In der vorliegenden Untersuchung wiesen drei von zwölf Patientinnen mit Hypophysenunterfunktion eine Entwicklungsverzögerung sowohl der sekundären Geschlechtsmerkmale wie des inneren und äußeren Genitale vor, die restlichen neun Patientinnen hatten alle ein hypoplastisches inneres Genitale. Nur bei zwei Patientinnen war auch das äußere Genitale infantil ausgeprägt (Nr. 16 und Nr. 24). Bei zwei Patientinnen (Nr. 24 und 26) lag eine Unterentwicklung der Brüste vor.

Hormon- analyse

Neben der teilweise ausgeprägten Unterentwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale und des Genitale war allen zwölf Patientinnen die Hypogonadotropinämie gemeinsam. Bei zwei Patientinnen wurde nur die Gesamtgonadotropine im 24-Stunden-Urin gemessen, bei den übrigen zehn Patientinnen waren die Konzentrationen von FSH und LH erniedrigt oder nicht meßbar. Alle zwölf Patientinnen waren "chromatin positiv".

Röntgen-
befund

Die röntgenologische Sellauntersuchung ergab bei acht Fällen keinen pathologischen Befund.

Weitere
diagnostische
Maßnahmen

In vier Fällen wurde eine Laparoskopie vorgenommen, bei der sich normale Ovarien mit einem hypoplastischen Uterus darstellten. Bei einer Patientin (Nr. 23) war nur ein Ovar angelegt, das andere Ovar war nicht auffindbar. Ein zusätzlicher pathologischer Befund ergab sich bei den Patientinnen Nr. 19 und 20: Bei der neurologischen Untersuchung wurde eine Anosmie, d. h. ein Olfactoriusausfall festgestellt. Dies ist eine besondere Variante einer selektiven Hypophysensekretionsstörung, als Kallmann-Syndrom beschrieben (82, 86).

Therapie

Alle Patientinnen mit isolierter Hypophyseninsuffizienz wurden mit Östrogen-Progesteron-Präparaten substituiert, um zunächst zyklische Blutungen und eine Stimulierung der weiblichen Entwicklung zu bewirken. Dies wurde in allen Fällen erreicht. Bei drei von elf Patientinnen kam es zu einer völligen Normalisierung der Sexualfunktion: eine Patientin (Nr. 17) wurde nach zweijähriger Behandlung - nachdem zunächst keine ovulatorischen Zyklen induzierbar waren - schwanger, eine andere (Nr. 24) wies einen biphasischen Zyklus nach Absetzen der Therapie auf. Bei der dritten Patientin wurde noch zusätzlich eine Clomiphenbehandlung vorgenommen, die zu ovulatorischen Zyklen und Fertilität führte. Bei drei weiteren Patientinnen war die Clomiphenbehandlung nur in einem Fall erfolgreich und löste Menstruationen aus. Die übrigen acht Patientinnen, einschließlich der zwei Patientinnen mit Kallmann-Syndrom hatten nach Absetzen der Substitutionstherapie keine Menstruationen.

4. Hypophysentumoren (Tab. 5)

Bei der ersten Patientin lag ein Kraniopharyngeom vor. Die sekundären Geschlechtsmerkmale mit Ausnahme der Brust wie das innere und äußere Genitale waren nicht entwickelt. Über sonstige Beschwerden ist nichts bekannt, es fehlen auch weitere Befunde, da diese Patientin nur nach der operativen Entfernung des Tumors zur Substitutionstherapie in die Hormonsprechstunde überwiesen wurde.

Eine zweite Patientin war äußerlich normal entwickelt und fiel nur durch ihre Adipositas auf. Auch das äußere Genitale war normal ausgeprägt. Der Uterus stellte sich hypoplastisch dar, ebenso wie die Ovarien bei einer laparoskopischen Untersuchung. Die Gonadotropinwerte waren nicht meßbar. Weitere Befunde lagen nicht vor. Wie im ersten Fall wurde die Patientin hypophysektomiert und anschließend hormonell substituiert. Ein Befund über die Art des Tumors lag nicht vor.

5. XX-Gonadendysgenese (= reine
Gonadendysgenese) (Tab. 6)

Klinischer
Befund

In der vorliegenden Untersuchung sind fünfzehn Patientinnen zu dieser Gruppe zu zählen auf Grundlage folgender Merkmale: vier Patientinnen waren größer als 175 cm, die übrigen neun Patientinnen waren normal groß, eine Unterentwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale wurde in neun Fällen festgestellt, drei Patientinnen waren äußerlich normal entwickelt. Die Mehrzahl der Frauen hatte einen eunuchoiden Habitus. Das äußere Genitale war in der Mehrzahl der Fälle normal, in nur vier Fällen war es infantil ausgeprägt, wohingegen das innere Genitale in zwölf Fällen hypoplastisch war, in nur drei Fällen normal.

Bei zwei Patientinnen war phänotypisch wie vom gynäkologischen Befund her eine normale weibliche Entwicklung festzustellen. Auffallend war, daß in einem Fall eine für das Turner-Syndrom typische äußere Mißbildung, ein Pterygium colli festgestellt wurde, in drei weiteren Fällen Mißbildungen in Form von Herzklappenfehlern diagnostiziert wurden, wobei nicht ganz klargestellt werden konnte, ob es sich tatsächlich um angeborene Herzfehler handelte.

Hormon-
analyse
und weitere
diagnostische
Maßnahmen

Die Hormonanalysen ergaben bei zehn Patientinnen eine Gonadotropinerhöhung. Die Werte der Gesamtgonadotropine lagen zwischen 50 μ E/ml und 150 μ E/ml, bei radioimmunologischer Bestimmung von FSH und LH lagen die Werte von FSH zwischen 39 und 50 μ E/ml, LH zwischen 5 und 10 μ E/ml. Bei den übrigen Patientinnen waren die

Gonadotropinwerte normal bis erniedrigt. Die Chromosomenkonstellation war in allen Fällen 46/XX. Alle sonstigen Untersuchungen fielen normal aus.

Die Laparoskopie ergab bei neun Patientinnen Streak-Gonaden, bei den übrigen fünf Patientinnen wurde keine Laparoskopie vorgenommen, sie sind aber aufgrund ihres typisch eunuchoiden Habitus, der 46/XX-Konstellation und erhöhten Gonadotropinwerten dieser Gruppe zuzurechnen.

Therapie

Die Therapie beschränkte sich auf die Substitution mit Östrogen-Progesteron-Kombinationspräparaten. Bei vierzehn Patientinnen kam es zu Blutungen und Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale, eine Patientin lehnte die Therapie ab.

6. XY-Gonadendysgenese (mit mangelnder
Androgenproduktion) (Tab. 7)

Klinischer Befund	Zwei Patientinnen waren dieser Gruppe zuzuordnen: Sie wiesen beide eine Unterentwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale und der Genitale auf: eine Virilisierung war nicht vorhanden.
Hormon- analyse Cytologie	Die Vaginalabstriche ergaben einen Proliferationsgrad der Zellen von 1, was auf eine Atrophie der Vaginalschleimhaut und damit ein Östrogendefizit hinweist. Im Serum wurden jedoch bei einer Patientin ein normaler Östradialwert von 14 g gemessen. Androgene wurden bei beiden Patientinnen nicht bestimmt. Die Gesamtgonadotropine waren erhöht auf 183 E/ml und 50 E/ml. Die Chromosomenanalyse ergab bei beiden Patientinnen einen männlichen Chromosomensatz.
Laparoskopie	Eine Laparoskopie wurde nur bei einer Patientin (Nr. 43) vorgenommen: Anstelle der Gonaden wurden Keimleisten vorgefunden, von denen kein histologischer Befund vorliegt. Der Uterus war angelegt.
Therapie	Die Therapie beschränkt sich auf die Substitution mit Östrogen-Progesteron-Kombinationspräparaten, wobei bei einer Patientin (Nr. 43) keine Therapie vorgenommen wurde. Die zweite Patientin (Nr. 44) fühlte sich unter der Substitutionstherapie zunächst besser, nach ca. 1 Jahr gab sie jedoch zunehmende Schmerzen im Unterleib an, die gynäkologische Untersuchung ergab eine knollige Resistenz im Douglas, worauf die Patientin

sofort zur Operation einbestellt wurde. Die Patientin fand sich jedoch zum Operationstermin nicht ein und meldete sich auch auf mehrmalige Aufforderung nicht. Nach ca. einem halben Jahr erhielten wir die Nachricht, daß die Patientin im Alter von 36 Jahren verstorben sei nach der Entfernung der maligne entarteten rechten Gonade. Es war weder ein histologischer noch ein Obduktionsbefund einsehbar.

7. Testikuläre Feminisierung (XY-Gonaden-
Dysgenesie mit mangelnder Ansprechbarkeit
der Endorgane auf Androgene) (Tab. 8)

Klinischer
Befund
und
diagnostische
Maßnahmen

Die einzige Patientin in dieser Studie mit eindeutig diagnostizierbarer testikulärer Feminisierung war vom Phänotyp her eine "hairless woman", sie war normal weiblich entwickelt. Es fehlten jedoch sowohl die Scham- wie Axillarbehaarung. Das äußere Genitale war normal, die Vagina blind endend, es lag eine Leistenhernie links vor.

Die Gonadotropinwerte waren erhöht, die 17-Ketosteroide normal, der Chromosomensatz männlich. Die Laparoskopie zeigte links einen juvenilen Bauchhoden, rechts war keine Gonade angelegt, ebenso wie kein Uterus vorhanden war.

Bei zwei weiteren Patientinnen konnte nicht

endgültig abgeklärt werden, ob es sich um eine testikuläre Feminisierung handelt, da die Behandlung nach einer Konsultation abgebrochen wurde. Die beiden Schwestern fielen durch ihren Großwuchs und das Fehlen von Scham- wie Axillarbehaarung bei normal weiblicher Entwicklung auf. Ein Geschlechtschromatin bzw. Barr-Körperchen war im Abstrich von der Wangenschleimhaut bei beiden Patientinnen nicht nachweisbar. Das Genitale war unterentwickelt. Diese Befunde und das familiäre Auftreten der primären Amenorrhoe sprechen dafür, diese Patientinnen in die Gruppe der testikulären Feminisierung einzuordnen.

Therapie

Die Therapie besteht wiederum in der Hormonsubstitution, was bei der ersten Patientin auch vorgenommen wurde, wobei in diesem Fall nur eine normale Proliferation des Vaginalepithels erreicht werden kann.

8. Mit Chromosomenangomalien vergesell-
schaftete Gonadendysgenesien (Tab.9)

Klinischer
Befund

In der vorliegenden Studie waren fünfzehn Patientinnen anhand der Chromosomenanalyse in die Gruppe der Gonadendysgenesien mit Chromosomenanomalien einzuordnen. Zehn Patientinnen hatten die Chromosomenkonstellation 45/XO (Ullrich-Turner-Syndrom). Vier Patientinnen wiesen eine Mosaik-Konstellation auf. Eine Frau verfügte über drei X-Chromosomen ("super female" Syndrom).

Folgende phänotypische Charakteristika waren aufzufinden: Fünfzehn von neunzehn Patientinnen waren klein, die übrigen vier hatten normale Körpergröße. Diese Patientinnen hatten eine Mosaik-Chromosomen-Konstellation. Dies legt den Schluß nahe, daß bei dieser Konstellation eher eine normale somatische Entwicklung stattfindet als beim reinen Ullrich-Turner-Syndrom. Das zeigte sich auch bei der Untersuchung der Genitale: Bei allen "Mosaik-Patientinnen" war das äußere Genitale normal entwickelt, bei den Ullrich-Turner-Patientinnen war es in fünf Fällen infantil. Das innere Genitale wurde bei allen Patientinnen gleichermaßen als hypoplastisch bezeichnet. Die Scham- und Axillarbehaarung war bei fast allen Patientinnen unterentwickelt. Die Brustentwicklung war sehr unterschiedlich: Bei allen "Mosaik-Patientinnen" lag eine Unterentwicklung vor, wohingegen bei fünf Ullrich-Turner-Patientinnen die Brüste fast normal entwickelt waren.

Bei der körperlichen Untersuchung fiel auf, daß bei den Mosaik-Patientinnen nur in einem Fall typische äußere Mißbildungen auftraten. Bei den

Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom traten in sechs Fällen äußere Mißbildungen auf mit folgender Häufigkeitsverteilung:

Ein Pterygium colli wurde sechsmal diagnostiziert, Schildbrust, Cubita valgæ und tiefer Haaransatz in drei Fällen, kurzer Hals nur in zwei Fällen, tiefsitzende Ohren und Lymphödem der Extremitäten traten nur einmal auf.

Auffallend war, daß innere Mißbildungen nur bei Patientinnen vorkamen, die äußerlich keine Anomalitäten zeigten. In drei Fällen lag eine geistige Retardierung vor - wobei zwei dieser Patientinnen Chromosomenmosaik aufwiesen. Eine Patientin hatte eine doppelte Nierenbeckenanlage, eine andere litt unter epileptischen Anfällen. Bei dieser Patientin (Nr. 51) wurde ein isolierter Vorhof-Septum-Defekt diagnostiziert.

Zu der Frau mit den drei X-Chromosomen ist nichts Zusätzliches zu sagen, sie wirkte etwas geistig retardiert. Diese geistige Retardierung ist typisch für das "super-female"-Syndrom, sonst wies sie ähnliche Merkmale wie die übrigen Patientinnen dieser Gruppe auf.

Hormon-analyse

In der weiteren Diagnostik zeigte sich, daß die Gonadotropine nur in fünf Fällen erhöht waren (zwischen 59 und 97 E/ml), bei einer Patientin erniedrigt.

Sonstige diagnostische Maßnahmen

In neun Fällen wurden Sellauntersuchungen durchgeführt, um einen Hypophysenprozeß auszuschließen, ehe die Chromosomenanalyse zugänglich war. Die Sellaufnahmen fielen in acht Fällen normal aus,

bei einer Patientin wurde eine Ventrikelerweiterung festgestellt, die sich aber bei Kontrolluntersuchungen nicht veränderte und keinerlei weitere Symptome verursachte. Die Skelettuntersuchung zeigte einige typische Veränderungen: Bei drei Patientinnen wurde eine Retardierung des Knochenwachstums diagnostiziert, bei einer Patientin eine Hüft-dysplasie, bei einer anderen eine Osteochondrose.

Auch bei der neurologischen Untersuchung wurden zwei pathologische Befunde erhoben: Bei einer Patientin ein Hörverlust, bei einer anderen eine Hyperreflexie.

Eine Laparoskopie wurde bei einer Patientin vorgenommen, es lagen Streak-Gonaden vor (Nr. 50).

Therapie

Die Therapie beschränkte sich auf die Substitution: Bei elf Patientinnen wurde eine regelmäßige Menstruation erreicht, bei zwei Patientinnen war die Therapie völlig erfolglos, bei den übrigen zwei Patientinnen wurde auf eine Substitutionstherapie bis zum Schluß der Epiphysenfugen verzichtet.

9. Gonadenhypoplasie (Tab. 10)

Klinischer
Befund
und sonstige
diagnostische
Maßnahmen

Da in der vorliegenden Arbeit keine histologischen Befunde der Gonaden vorlagen, konnte die Zuordnung von fünf Patientinnen in diese Gruppe nur anhand folgender typischer Kombination erfolgen: Die Patientinnen waren völlig normal weiblich entwickelt und wiesen erhöhte Gonadotropienwerte auf, die sich in drei Fällen auch anhand von Hitzewallungen manifestierten. Die Chromosomenkonstellation war in drei Fällen normal. Bei den zwei übrigen fehlte die Chromosomenanalyse.

Bei zwei Patientinnen wurde eine Laparoskopie vorgenommen, die bei der ersten Patientin eine Ovarialhypoplasie zeigte, bei der zweiten zwei normale Ovarien.

Therapie

In unserer Untersuchung wurden bei zwei Patientinnen, da kein aktueller Kinderwunsch bestand, lediglich eine zyklische Substitutionsbehandlung vorgenommen, die zu regelmäßigen Blutungen führte.

Bei zwei Patientinnen (Nr. 62 und 63) löste die Gabe von Clomiphen zyklische Blutungen aus, jedoch keine Ovulationen. Bei einer dritten Patientin (Nr. 65) setzten sich nach Absetzen dieser Therapie monophasische Zyklen fort.

Die fünfte Patientin (Nr. 64) wies ovulatorische Zyklen auf und wurde schwanger.

10. Gonadenaplasie (Tab. 11)

Zu dieser Gruppe zählte nur eine Patientin. Sie hatte einen eunuchoiden Habitus wie die Patientin mit reiner Gonadendysgenese. Äußeres und inneres Genitale waren normal. Die Gonadentropienwerte waren erniedrigt, der Chromosomensatz normal.

Alle sonstigen diagnostischen Maßnahmen erbrachten keine pathologischen Befunde, so daß die Diagnose der Gonadenaplasie nur anhand der Laparoskopie gestellt werden konnte, bei der sich das völlige Fehlen der Gonadenanlage herausstellte.

Therapeutisch konnte lediglich eine Substitution mit Östrogen-Progesteron-Kombinationspräparaten vorgenommen werden, die zyklische Blutungen auslöste.

11. Uterus- bzw. Vaginalatresie (Tab. 12)

In der Untersuchung waren drei Patientinnen dieser Gruppe zuzuordnen: Sie waren alle drei äußerlich normal weiblich entwickelt.

Bei der gynäkologischen Untersuchung wurde bei zwei der Patientinnen eine blind endende Vagina festgestellt, im dritten Fall lag ein Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom vor, das auch laparoskopisch abgeklärt wurde: Es zeichnet sich durch das Fehlen der Vagina und einer strangförmigen Uterusanlage aus. Zusätzlich lag bei dieser Patientin noch ein Leistenbruch vor.

Hormonbestimmungen wurden aufgrund der bereits eindeutigen Diagnose nicht ausgeführt, auch keine Chromosomenanalyse.

Therapeutisch wurde bei zwei Patientinnen operativ eine künstliche Scheide angelegt, die dritte Patientin blieb unbehandelt.

12. Endometriumpaplasie (Tab. 13)

Die Zuordnung dieser Patientinnen war nicht ganz eindeutig: Es lag zwar in allen Fällen ein negativer Östrogen-Progesteron-Test vor, währenddessen die Gonadotropinwerte normal ausfielen. Die Funktionsfähigkeit der Ovarien wurde nur in einem Fall anhand einer Basal-Temperatur-Kurve nachgeprüft, sie zeigte keinen biphasischen Verlauf. Eine Patientin (Nr. 72) brach die Behandlung ab. Zwar wiesen eine Tuberkulose in der Vorgeschichte und ein positiver Tine-Test auf eine eventuelle tuberkulöse Zerstörung des Endometriums hin, die Ätiologie der Endometriumpaplasie konnte aber nicht abgeklärt werden.

In den beiden anderen Fällen wurde eine Abrasio vorgenommen, bei der keinerlei Endometrium auffindbar war. Die Laparoskopie ergab in beiden Fällen einen normalen Genitalbefund.

Als Therapie wurde eine Cyren-A-Implantation vorgenommen, die bei einer Patientin zu einer völligen Normalisierung der Sexualfunktion führte. Bei der zweiten Patientin lag kein Behandlungsergebnis vor.

13. Adrenale Dysfunktionen (Tab. 14)

Zwei Patientinnen wiesen eine Klitorishypertrophie auf bei sonst unterentwickeltem äußeren und inneren Genitale.

Außerdem wurde bei beiden eine Erhöhung der 17-Ketosteroideausscheidung festgestellt (27,4 und 120 mg%/24 Stunden im Urin). Bei der Patientin, die nur eine geringgradige Erhöhung der Ketosteroide hatte, traten starke Virilisierungerscheinungen auf in Form von Bartwuchs, zunehmender Behaarung auf Brust und Extremitäten bei sonst fast normal entwickelten sekundären Geschlechtsmerkmalen.

Die andere Patientin hatte eine extrem hohe 17-Ketosteroid-Ausscheidung (120 mg%), die mit keiner manifesten Virilisierung, sondern nur mit einer Unterentwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale verbunden war.

Weitere diagnostische Maßnahmen wurden nicht vorgenommen, da die Diagnose eines AGS durch die Erhöhung der 17-Ketosteroide gesichert war.

Behandelt wurde die adrenale Dysfunktion durch eine Corticoid-Substitution, die eine Hemmung der vermehrten ACTH-Ausschüttung bewirkt. Bei beiden Patientinnen wurde sie in Kombination mit einer Östrogen-Progesteron-Substitution gegeben. Bei der ersten Patientin führte diese Therapie zu monophasischen Zyklen; bei der zweiten Patientin brachte sie keinen Erfolg.

14. Thyreoidale Dysfunktionen (Tab. 15)

Bei beiden Patientinnen lag ein Hypogonadismus in Kombination mit einer Hypothyreose vor, die erste Patientin fiel durch überlange Gliedmaßen und den typischen Kurzhals auf, während die zweite Patientin lediglich klein gewachsen war.

Der Schilddrüsenfunktionstest fiel in beiden Fällen erniedrigt aus, die Gonadotropinwerte waren im ersten Fall erniedrigt, im zweiten Fall im Normbereich.

Weitere Befunde lagen nicht vor.

Bei der ersten Patientin wirkte sich die Substitution mit Schilddrüsenhormonen nicht auf die Gonadenfunktion aus, bei der zweiten Patientin konnte in Verbindung mit Östrogen-Progesteron-Präparaten und Clomiphen zyklische Blutungen ausgelöst werden. Zu Ovulationen kam es nicht.

E) Klassifizierung der Grunderkrankungen
der primären Amenorrhoe

Ergebnis der vorliegenden Untersuchung von 78 Frauen mit primärer Amenorrhoe ist die Herausarbeitung von 14 verschiedenen Krankheiten, die anhand der verschiedenen diagnostischen, ätiologischen und therapeutischen Merkmale abgegrenzt und charakterisiert werden.

Die Zusammenfassung und Einteilung dieser Krankheiten in 4 Obergruppen, bezogen auf die Ebene der Störung der Sexualfunktion, ergibt folgende Klassifizierung (Abb. 2):

Abb. 2

KLASSIFIZIERUNG DER PRIMÄREN AMENORRHOE

Primäre Amenorrhoe verursacht durch

I. Hypothalamisch-hypophysäre Dysfunktionen

1. Hyperprolaktinämien
2. Hypothalamische Dysfunktionen
3. Hypophysäre Störungen
 - a) Hypophysenunterfunktion
 - b) Hypophysentumoren

II. Gonadendefekte

1. Gonadendysgenesien
 - a) Gonadendysgenesien mit diploiden Chromosomensatz
 - XX-Gonadendysgenese
 - XY-Gonadendysgenese
 - Testikuläre Feminisierung
 - b) Gonadendysgenese bedingt durch Chromosomenanomalien
2. Gonadenhypoplasie
3. Gonadenaplasie

III. Uterine und vaginale Defekte

IV. Sekundäre Störungen des ovariellen Regelkreises

1. Adrenale Dysfunktionen
2. Thyroidale Dysfunktionen

F) Diskussion

a) Charakterisierung der einzelnen Gruppen

I. Hypothalamische-hypophysäre Dysfunktionen

Dieser Gruppe von 29 Patientinnen mit primärer Amenorrhoe ist gemeinsam, daß bei ihnen eine intakte Gonadenfunktion erreicht werden kann; die Störung der Gonaden-Funktion ist nur Folgeerscheinung eines Defektes im Bereich von Hypothalamus und/oder Hypophyse. Phänotypisch weisen die Patientinnen häufig keine besonderen Merkmale auf, sie können einen normalen bis eunuchoiden Habitus haben, die gynäkologische Untersuchung ergibt normale bis unterentwickelte Genitalien, die Patientinnen sind alle chromatin positiv. Eine definitive Abgrenzung vor allem gegenüber der Gruppe der Gonadendefekte ergibt die Bestimmung der Gonadotropine, die erniedrigt bis normal sind.

Die Sicherung der Diagnose ist bei dieser Gruppe von besonderer Wichtigkeit, da sie im Vergleich zu den übrigen Patientinnen eine relativ günstige Prognose hat: Die Patientinnen verfügen über funktionierende Gonaden, denen nur die hormonalen Stimuli fehlen.

Mit einer entsprechenden Therapie wird der hormonelle Regelkreis zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Gonaden reguliert.

Zu dieser Gruppe zählen:

1. die Hyperprolaktinämien
2. die hypothalamischen Fehlfunktionen
3. die hypophysären Dysfunktionen.

1. Hyperprolaktinämien

Charakteristika der Erkrankung:

Das gemeinsame Symptom bei diesem Krankheitsbild ist, daß die Patientinnen über eine primäre Amenorrhoe im Zusammenhang mit Galaktorrhoe in verschieden starker Ausprägung klagen. Bei der Untersuchung ergibt sich eine erhöhte Prolaktinsekretion bei erniedrigten bis normalen Gonadotropinwerten. Diese mangelnde Gonadotropinsekretion zeigt sich auch an einem Östrogen-Defizit. Die Hypogonadotropinämie führt zur Ausbildung eines hypoplastischen inneren, teilweise auch äußeren Genitales, hat aber keinen Einfluß auf die sekundären Geschlechtsmerkmale, die normal entwickelt sind.

Die übrigen endokrinen Funktionen sind nicht beeinträchtigt. Bei der Untersuchung der Sella ergeben sich häufig pathologische Befunde. Ophthalmologische wie neurologische Untersuchungen sind deshalb auf jeden Fall indiziert.

Aus der Tatsache, daß bei der Hyperprolaktinämie nicht in allen Fällen Tumoren im Sellabereich festgestellt werden können, haben verschiedene Autoren (Del Pozo et al, (91); Varga et al, (116); Seki et al, (100)) folgende Einteilung der Hyperprolaktinämie abgeleitet:

- (1) Eine funktionelle Störung der PRL-Sekretion (Ahumada-del-Castillo oder Argonz-del-Castillo-Syndrom), die eventuell auf eine Läsion im Bereich des Hypothalamus zurückzuführen ist. Diese bedingt einen Ausfall der

Gonadotropin-Releasing-Faktoren und damit den Hypogonadismus.

Außerdem ist die Sekretion des Prolaktin-Inhibitor-Faktors gehemmt, was eine Hyperprolaktinämie bedingt.

- (2) PRL-produzierende Hypophysentumoren (Forbes-Albright-Syndrom), bei denen es sich meist um chromophobe Adenome handelt. Bei diesen Patientinnen ist noch nicht geklärt, wie der Hypogonadismus zustande kommt, ob es sich um eine Verdrängung der Gonadotropin-produzierenden Zellen handelt oder ob, wie Varga et al (116) und Del Pozo et al (91) diskutieren, der erhöhte Prolaktinspiegel die Gonadotropin-Sekretion hemmt. Für letztere These spricht, daß bei einer Senkung des Prolaktinspiegels mit Bromergocryptin die Gonadotropin-Sekretion sich normalisiert. Rjosk et al (93) hält die oben genannte Einteilung nicht für haltbar, da zwar in einem Drittel der Fälle Prolaktin-produzierende Hypophysentumoren nachgewiesen werden konnten, zwei Drittel der Fälle jedoch unklar sind. Rjosk plädiert deshalb für die Bezeichnung: Hyperprolaktinämische Amenorrhöen.

Es gibt Hinweise, daß es sich in diesen Fällen um röntgenologisch nicht nachweisbare Microadenome handelt, die nach Boyer (15) nur mit Polytomographie darstellbar sind.

Therapie und Prognose

Zur Therapie ist zu sagen, daß die Substitutionstherapie nur zeitweilige Besserung bewirkt, ebenso wie eine Behandlung mit Clomiphen oder HMG. Diese bergen außerdem immer die Gefahr einer

Überstimulation in sich. Bromergocryptin dagegen führt zu länger dauernden Behandlungserfolgen, indem es wahrscheinlich mit Wirkung auf die hypothalamischen Releasing-Faktoren die physiologische Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse wieder herstellt. Dieses Medikament ist inzwischen als Mittel der Wahl bei der hyperprolaktinämischen Amenorrhoe anzusehen und wird von verschiedenen Autoren (Boyer (15); Rjosk (93); Varga (116)) auch bei pathologischem Sellabefund einer transphenoidalen Adenectomie der Hypophyse vorgezogen. Diese wird nur vorgenommen, wenn Symptome einer Tumorausbreitung wie Visuseinschränkung oder Erhöhung des intracraniellen Drucks etc. auftreten. Mit der Gabe von Bromergocryptin tritt eine sofortige Besserung ein. Rjosk berichtet von einer Induzierung von ovulatorischen Zyklen in allen untersuchten Fällen, d. h. bei acht Patientinnen. Zu einer Schwangerschaft kam es bei der Hälfte der Patientinnen. Damit hat sich die Prognose dieses Krankheitsbildes in bezug auf ovulatorische Zyklen und Fertilität entscheidend gebessert, die Prognose in bezug auf die Tumoren ist ungewiß.

2. Hypothalamische Fehlfunktionen

Charakteristika der Erkrankung:

Die Patientinnen sind äußerlich meist wenig auffällig: Sie haben einen femininen Habitus, sind normal groß. Typisch können allerdings Gewichts-anomalien sein, von ausgeprägter Magerkeit bis zur extremen Adipositas. Häufig ergibt die Anamnese auch psychische Schwierigkeiten der Patientinnen. Die sekundären Geschlechtsmerkmale sind normal entwickelt, der gynäkologische Befund unauffällig.

Die Gonadotropinsekretion ist im Normbereich. Die FSH- und LH-Bestimmung ergeben eventuell Verschiebungen im Verhältnis von FSH zu LH. Entscheidend ist, daß bei dieser Gruppe von Patientinnen eine Gonadotropinsekretion nachweisbar ist, die darauf hinweist, daß die Hypophyse funktioniert. Die Störung liegt im Bereich des Hypothalamus oder höher. Alle übrigen Hormonbestimmungen fallen normal aus, ebenso die Geschlechtschromatinbestimmung und die Chromosomenanalyse.

Zur Ätiologie:

Die Ursache dieser hypothalamischen Störungen kann vielfältig sein. Es können drei verschiedene Formen unterschieden werden:

- (1) Psychogene hypothalamische Fehlfunktionen
- (2) Hypothalamische Fehlfunktionen aufgrund von organischen Prozessen
- (3) Idiopathische hypothalamische Dysfunktionen

In der vorliegenden Untersuchung waren vier Patientinnen zu den psychogenen hypothalamischen Fehlfunktionen zu zählen, wobei die Art ihrer psychischen Schwierigkeiten mit denen anderer Untersuchungen übereinstimmen. Ihalainen (56) berichtet in seiner Studie über psychosomatische Aspekte der Amenorrhoe über die Häufung von Symptomen wie pathologische Abhängigkeit vom Elternhaus, Dominanz der Mutter, mangelnde Akzeptierung der eigenen Weiblichkeit. Diese psychischen Veränderungen der Persönlichkeit ebenso wie aktuelle psychische Belastungen können eine Verzögerung der Pubertät bewirken, im Extremfall sich aber auch in der sogenannten Magersucht oder Anorexia nervosa (wie im Fall 3) oder auch in einer Fettsucht, dem sogenannten Fröhlich-Syndrom manifestieren. Bleuler (10) berichtet, daß Fettsucht und Magersucht auch bei den gleichen Patientinnen auftreten, wenn auch zu verschiedenen Zeitpunkten. Dies spricht dafür, daß es ein psychisches Areal für die Regulation des Appetits gibt. Der Mechanismus ist dabei allerdings ebenso wenig geklärt wie der der psychischen Beeinflussung des Hypothalamus und der damit verbundenen Hemmung der Sexualfunktion. Diskutiert wird, daß die Störung der Sexualfunktion auf einem Mißverständnis von FSH zu LH beruht. Denn Untersuchungen ergaben, daß die hypothalamischen Fehlfunktionen keine Blochierung der Gonadotropinsekretion bewirken, sondern eine GT-Sekretion in einem regelwidrigen Verhältnis von FSH zu LH, wodurch die zyklische Gonadenfunktion gestört ist und damit auch die Auslösung der Menstruation (Staemmler (120)).

Therapie und Prognose:

Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß sich die Mehrzahl der hypothalamisch bedingten Amenorrhoeen

kaum kausal behandeln läßt. Als besonders resistenz erwiesen sich die psychisch auffälligen Patientinnen.

Andere Autoren (Sawjer (97), Yen (120)) haben jedoch von wesentlich günstigeren Therapieerfolgen vor allem bei reaktiv psychogen bedingten Amenorrhöen berichtet. Ungünstig scheint die Prognose vor allem bei der Anorexia nervosa zu sein, im Gegensatz zu den idiopathischen Amenorrhöen, bei denen in der Hälfte der Fälle eine Regulierung des Zyklus erreichbar ist (10).

In dieser Untersuchung war nur bei einer Patientin ein ovulatorischer Zyklus induzierbar.

3. Hypophysäre Störungen

Die hypophysären primären Amenorrhöen lassen sich in zwei Untergruppen differenzieren:

- a) Hypophysenunterfunktion
- b) Hypophysentumoren

zu a) Hypophysenunterfunktion

Charakteristika der Erkrankung:

Bei diesen Patientinnen liegt vermutlich eine selektive Störung der Gonadotropinsekretion vor. Die Patientinnen weisen einen eunuchoiden Habitus auf. Die sekundären Geschlechtsmerkmale sind nur wenig entwickelt, äußeres und inneres Genitale sind infantil geblieben. Wenige Patientinnen sind trotz

der niedrigen GT-Werte fast normal entwickelt. Der Vaginalabstrich ist atrophisch, außer niedrigen GT-Werte liegen keine weiteren endokrinen Defekte vor (77), Schilddrüse wie Nebennierenrinde funktionieren normal. Das Skelettalter ist verzögert, die Sellaaufnahmen zeigen keine pathologischen Veränderungen.

Ein HMG-Stimulationstest fällt in der Mehrzahl der Fälle positiv aus als Hinweis für funktionsfähige Gonaden.

Zur Ätiologie:

Konnte bisher allgemein die Ätiologie dieser Hypophysenunterfunktion nicht geklärt werden, nimmt man im Fall des Kallmann-Syndroms an, daß dabei ein notwendiger Zusammenhang zwischen Olfactorius, Hypothalamus und Hypophyse gestört ist, d. h. durch den Olfactoriusausfall der normale Input über den Olfactorius zu den hypothalamischen neurosekretorischen Zellen fehlt und damit auch die Hypophyse nicht stimuliert wird (Orbach (86), Kling (98)). Morsier (81) konnte 1955 einen fehlenden lateralen Nukleus Tuber des Hypothalamus in Verbindung mit einer Olfactoriusaplasie nachweisen, was für eine Entwicklungsanomalie spricht.

Bei den übrigen Fällen der isolierten GT-Sekretionsstörung, auch als hypogonadotroper Hypogonadismus bezeichnet, konnte bisher keinerlei Ursache festgestellt werden. Von Bedeutung ist auf jeden Fall, daß dieses Krankheitsbild familiär gehäuft auftritt, auch bei jungen männlichen Verwandten (Le Marquand (76), Biben (7)); die familiäre Häufung konnte in dieser Studie allerdings nicht belegt werden. Außerdem wird noch diskutiert, ob es sich um ein isoliertes Fehlen von FSH handelt. Hierfür konnte in dieser Untersuchung wiederum

kein präziser Anhalt gefunden werden, da sowohl FSH wie LH erniedrigt waren. Yen et al. (120) diskutieren, daß ein Defekt in der zyklischen LRF-Sekretion vorliegt, da die Hypophyse bei ihren Untersuchungen mit LRF stimulierbar war.

Therapie und Prognose:

Bei drei von elf Patientinnen wurde eine völlige Normalisierung der Sexualfunktion erreicht, wobei mehrere Autoren (Odell, Drobnik et al. (25), Gemzell (38), van Campenhout et al. (17), Batrinos (4)) berichten, daß die Mehrzahl der Fälle auf Gonadotropinstimulation ansprechen, wenn auch erst ab relativ hohen Dosen: Batrinos' (4) Untersuchung ergab, daß alle sechs untersuchten Patientinnen unter einer Dosis von 225 IU FSH/die Ovulationen hatten, vier wurden schwanger und trugen ohne Schwierigkeiten ihre Kinder aus. Gemzell (38) berichtet, daß alle fünfzehn untersuchten Frauen ovulierten, elf wurden schwanger. Die HMG-Stimulation ergibt noch wesentlich günstigere Behandlungserfolge. Es ist zu bedenken, daß die Gonadotropingabe auch zur Atresie von Follikeln führen kann, die in diesen Fällen sich nur in geringer Zahl entwickeln (Drobnik (25)). Diese Form der Therapie ist deshalb nur bei Kinderwunsch vorzuziehen. Sie führt außerdem erst in sehr hohen Dosen zum Erfolg, was Batrinos (4) damit erklärt, daß die atrophischen Ovarien zur Ovulation entsprechend höhere Gonadotropindosen benötigen. Er belegt dies auch damit, daß er bei dieser Therapie keine Zeichen der Überstimulation fand. Einige Autoren (Glass und Kase (42)) vermuteten Antikörperbildung gegen Gonadotropine aufgrund der Notwendigkeit solch hoher Dosen, konnten sie aber nicht nachweisen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Prognose im Fall der selektiven Hypophyseninsuffizienz sehr günstig erscheint.

In den Fällen, die auf Clomiphen positiv ansprechen, ist zu diskutieren, ob nicht die Rückkopplung zwischen Hypophyse und Gonaden intakt ist. Der Defekt könnte also auf einer höheren Ebene liegen.

zu b) Hypophysentumoren

Bei diesen Patientinnen kommt es zum Tumorwachstum vor Eintritt der Menarche. Es handelt sich meist um chromophobe Adenome oder Kraniopharyngeome. Häufigstes Symptom ist die primäre Amenorrhoe, eventuell im Zusammenhang mit Wachstumshemmung, neurologischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Trigemminusneuralgien und Beeinträchtigung des Sehvermögens. Das Ausmaß einer Unterentwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale wie des inneren und äußeren Genitales hängt vom Zeitpunkt ab, zu dem das Tumorwachstum einsetzt. Entscheidend für die Diagnose ist der pathologische Sellabefund und der Hormonausfall.

Die Prognose ist im Gegensatz zu den übrigen Erkrankungen dieser Gruppe ungünstig, da, wie in den beiden aufgeführten Fällen, lediglich eine Substitutionstherapie nach Entfernung des Tumors möglich ist.

II. Gonadendefekte

Gemeinsam ist dieser Gruppe von Patientinnen ein Gonadendefekt, wenn auch verschiedenen Ausmaßes und unterschiedlicher Genese, der erhöhte Gonadotropinwerte zur Folge hat.

Die Genese der Störung läßt sich anhand des häufig sehr typischen Phänotyps, dem Entwicklungsgrad der sekundären Geschlechtsmerkmale, der Chromosomenanalyse, in einigen Fällen allerdings erst anhand einer Laparoskopie oder Gonadenbiopsie differenzieren. Die Laparoskopie ist deshalb in diesen Fällen im Gegensatz zu den bisher behandelten Gruppen von besonderer Bedeutung, da sich erst mit ihr eindeutige Aussagen über Therapiemöglichkeiten ergeben. Die Prognose ist ungünstig, da sich die Sterilität der Patientinnen nicht beheben läßt. Eine Ausnahme bilden die Gonadenhypoplasien, bei denen gelegentlich Erfolge erzielt werden konnten. Die Therapie beschränkt sich bei den Gonadendysgenesien auf eine rein symptomatische Behandlung, die eine Normalisierung der weiblichen Entwicklung und die Auslösung zyklischer Blutungen bewirken kann, was von großer Wichtigkeit für das Verhältnis der Frauen zu sich selbst ist.

Unter anderem ist diese Substitutionstherapie von Bedeutung, weil bei nicht-substituierten oder oophorektomierten Frauen ein vierfacher Anstieg der kardiovaskulären Erkrankungen festgestellt wurde im Vergleich zu normalen Frauen (Higano (53)).

1. Gonadendysgenesien

Die Gonadendysgenesien zeichnen sich durch das Vorliegen von sogenannten Streak-Gonaden aus, d. h. Ovarien oder Testes, deren Entwicklung wahrscheinlich vor oder unmittelbar mit der Gonadendifferenzierung arretiert oder gestört wurde (54). Ursache dieser Fehlentwicklung sind die Chromosomendefekte.

Dabei lassen sich zwei Gruppen unterscheiden:

a) Gonadendysgenesie mit diploiden Chromosomensatz:

Der Chromosomenschaden beschränkt sich hier wahrscheinlich nur auf einzelne Gene, wobei die testikuläre Feminisierung eine Sonderstellung einnimmt. Auch bei ihr liegt vermutlich ein Gendefekt vor, der primär einen Enzymdefekt hervorruft. Dieser bewirkt eine mangelnde Wirksamkeit der Androgene auf die Geschlechtsentwicklung, die Gonadenunterentwicklung ist deshalb wahrscheinlich sekundär bedingt.

b) Gonadendysgenesie bedingt durch Chromosomenanomalie, d. h. es liegen pathologische Chromosomenkonstellationen vor.

zu a) Zu dieser Gruppe gehören:

- (1) die XX-Gonadendysgenesien: Die Patientinnen zeichnen sich durch einen eunuchoiden Habitus aus, es liegt ein normaler Chromosomensatz von 46/XX vor. Die Ätiologie dieser Erkrankung konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden.

- (2) Die XY-Gonadendysgenese: Bei diesen Patientinnen liegt eine männliche Chromosomenkonstellation vor, die Entwicklung des Hodens wurde jedoch gestört, so daß nur Hodenrudimente vorhanden sind und infolge des Androgenmangels eine weibliche Geschlechtsdifferenzierung erfolgte, ein eunuchoider Habitus ausgeprägt wird.

Bei noch geringer Androgenproduktion kommt es zur Virilisierung.

- (3) Die testikuläre Feminisierung: Die mangelnde Ansprechbarkeit der Endorgane aufgrund eines 5 -Reduktasemangels bewirkt eine normal weibliche Entwicklung ohne Ausbildung von Scham- und Axillarbehaarung, die sogenannte "hairless woman".

zu b) Bei der zweiten Gruppe von Patientinnen liegen Chromosomenanomalien vor, von einer XO-Konstellation bis zu gemischten Mosaikkonstellationen (XX/XY/XO etc.). Diese Anomalien finden auch phänotypisch ihren Ausdruck: Kleinwuchs mit den verschiedensten äußeren Mißbildungen, Unterentwicklung der Geschlechtsorgane bis hin zur zwitterigen Geschlechtsanlage.

a) Gonadendysgenesie mit diploiden Chromosomensatz

(1) XX-Gonadendysgenesien

Charakteristika der Erkrankung:

Die Patientinnen mit reiner Gonadendysgenesie sind phänotypisch eunuchoid: Sie sind normal- bis großwüchsig, weisen meist keine inneren oder äußeren Mißbildungen auf, die sekundären Geschlechtsmerkmale sind unterentwickelt, äußeres wie inneres Genitale sind infantil. Die Gonadotropinwerte sind erhöht, Östrogene und 17-Ketosteroide erniedrigt, ebenso wie der Vaginalabstrich ein Östrogendefizit aufweist (84).

Die Chromosomenkonstellation ist normal weiblich. Die Ursache dieser auf die Gonaden beschränkten Hemmungsmißbildung konnte bisher in keiner Weise geklärt werden (Simpson et al. (106, 107, 48)). Die Diagnose ist endgültig nur laparoskopisch zu sichern anhand von Streak-Gonaden, in denen histologisch keine Primärfollikel nachweisbar sind. In einem Fall traten für ein Ullrich-Turner-Syndrom typische Mißbildungen auf, was darauf hinweist, daß es sich nicht um eine reine 46/XX-Konstellation handelt, sondern wahrscheinlich Mosaik wie 46/XX/45/XO vorliegen.

Die teilweise völlig normale Entwicklung von drei Patientinnen deutet dagegen darauf hin, daß es sich wohl nicht in allen Fällen um reine Gonadendysgenesien handelt. Eher liegen teilweise funktionsfähige Gonaden vor, wie sie in der Gruppe der Gonadenhypoplasien zu finden sind.

(2) XY-Gonadendysgenesien

Charakteristika der Erkrankung:

Diese phänotypisch weiblichen Patientinnen mit männlichem Chromosomensatz und nicht oder nur minder funktionierenden Hoden zeichnen sich im Gegensatz zu den Patientinnen mit testikulärer Feminisierung durch einen eunuchoiden Habitus aus, eventuell in Verbindung mit einer geringen Virilisierung. Alle sonstigen Merkmale entsprechen denen der reinen Gonadendysgenesie. Im typischen Fall fehlt die Östrogenproduktion, was sich in einem völlig atrophischen Abstrich-Befund manifestiert. Laparoskopisch lassen sich Streak-ähnliche Gonaden darstellen, der histologische Befund ergibt rudimentäre Tubuli contorti und Leydigzellen.

Zur Ätiologie:

Die Pathogenese dieser Hodeninsuffizienz ist ebenso wie bei der reinen Gonadendysgenesie nicht geklärt, es ist nicht entschieden, ob eine Translokation des für die männliche Determination verantwortlichen Gens auf dem Y-Chromosom die Entwicklung der Testes der Patientinnen und damit deren männliche Entwicklung verhindert, ob ein mutiertes Gen den Effekt des Y-Chromosoms auf die Ausbildung der Testes einschränkt oder ob teratogene Faktoren in frühen Entwicklungsstadien eine Zerstörung der Testes verursachen (Simpson 106, 107). Letzterer Hypothese widerspricht, daß mehrere Autoren (Sternberg (111), Boczkowsky et al. (11), Cohen (20)) ein familiär gehäuftes Auftreten dieses Krankheitsbildes entdeckten.

Therapie

Die Therapie beschränkt sich wie bei der reinen Gonadendysgenesie auf die hormonelle Substitution. Entscheidend ist, wie unser Fallbericht zeigt, daß beim Vorliegen einer XY-Konstellation die Gefahr einer malignen Entartung der Hoden besteht und deshalb eine Entfernung dieser unbedingt indiziert ist, oder zumindest eine ständige Kontrolle der Patientin. Über ein erhöhtes Tumorrisiko bei den testikulären Dysgenesien berichten auch andere Autoren (Fathalla (31), Teter (113) und Scully (99, 105)). Verstärkt wird diese Indikation zur operativen Hodenentfernung durch die Auffassung von Goldberg (44), daß eine Östrogensubstitution das Wachstum von malignen Gonadoblastomen beschleunigt. Ein Frühsymptom eines Tumorwachstums ist die zunehmende Virilisierung, da bei diesen Tumoren eine vermehrte Hormonproduktion beobachtet wurde (Teter (113)).

(3) Testikuläre Feminisierung

Charakteristika der Erkrankung:

Auch diese Patientinnen zeichnen sich trotz ihres männlichen Chromosomensatzes durch ihren weiblichen Phänotypus aus, sind aber im Gegensatz zu der zuletzt behandelten Gruppe voll weiblich entwickelt. Es fehlt ihnen lediglich sowohl Scham- wie Axillarbehaarung. Auch das äußere Genitale ist normal, die Vagina ist meistens sehr kurz und endet blind, ein Uterus fehlt in den meisten Fällen. Häufig sind Inguinalhernien (50 % der Fälle), in denen sich meist

ektopische Testes finden (French et al. (34)). Die Hormonwerte fallen nicht typisch aus, die Gonadotropinwerte sind sehr unterschiedlich, die Östrogene entsprechen meistens den normal weiblichen Werten (Gabos (36)) und werden überwiegend in den Hoden gebildet (Kase und Morris (81)). Für diese Östrogenproduktion der Hoden spricht, daß es nach einer Entfernung der Hoden bei den Patientinnen zu klimakterischen Erscheinungen kommt (Dewhurst (24)).

Über die Höhe der 17-Ketosteroidausscheidung gehen die Meinungen auseinander, Hauser (49) wies normal männliche Werte nach, Morris (81) normal weibliche, die Testosteronwerte liegen im männlichen Normbereich.

Bei der Laparoskopie manifestieren sich Hoden ähnlich denen bei Kryptorchismus, aber histologisch mit typisch fibrotischem Gewebe, das ovariellen Stroma gleicht (Morris, Mahesh (81)) und Hyperplasie der Leydigzellen.

Zur Ätiologie:

Die Pathogenese der testikulären Feminisierung konnte bisher nicht endgültig geklärt werden. Der normale Testosteronspiegel wie das Ausbleiben von Virilisierung bei externen Androgengaben weisen auf eine Nichtansprechbarkeit der Erfolgsorgane auf Androgene hin, die von einigen Autoren (Bruchovsky und Wilson (16)) auf den Mangel an ⁴-5 -Reduktase zurückgeführt wird, die für die Umwandlung von Testosteron in 5 -Dihydrotestosteron verantwortlich ist. Andere Autoren wie Mauvais Jarvis (16) diskutieren eine erhöhte Bindung von

Testosteron an Proteine. Die testikuläre Feminisierung tritt familiär gehäuft auf. Dies macht es wahrscheinlich, daß ein Enzymdefekt zugrunde liegt, dessen Gene auf dem X-Chromosom lokalisiert ist und rezessiv geschlechtsgebunden vererbt wird (Lyon, Hawkes (75)). Es liegt wie bei den übrigen Gonadendysgenesien ein Gen- oder Chromosomendefekt vor. Die Hodenunterentwicklung scheint sich jedoch erst sekundär auszubilden aufgrund des Enzymmangels.

Eine Umwandlung des Testosterons in Östrogene in der Peripherie konnte von French (34) in seiner Untersuchung ausgeschlossen werden, da bei Gabe von markiertem Testosteron kein markiertes Östrogen nachweisbar war. Ein abnorm rascher Stoffwechsel von Testosteron zu physiologisch inaktiven Metaboliten konnte nicht endgültig ausgeschlossen werden. Bei Gabe von markiertem Testosteron wurden jedoch die erwarteten Metaboliten in entsprechender Menge ausgeschieden.

Therapie:

Die Therapie unterscheidet sich nicht von der Gruppe der XY-Gonadendysgenesie.

Diskutiert wird wiederum eine operative Entfernung des Hodens, da in fast 10 % der Fälle (Morris (81), Hauser (49), Dewhurst (24)) eine maligne Entartung der Hoden vorkommt.

b) Gonadendysgenesien bedingt durch Chromosomenanomalien

Sie machen nach Kallio (66) etwa 20 % der Gonadendysgenesien aus. In der vorliegenden Arbeit nehmen sie ca. 45 % ein.

Charakteristika der Erkrankung:

Die Patientinnen sind klein, im Durchschnitt nicht größer als 150 cm. Dies ist ebenso wie die vielfältigen somatischen Anomalien, die bei diesen Patientinnen auftreten können, auf die Deletion des kurzen Arms des X-Chromosoms zurückzuführen. Bei Mosaik-Konstellationen tritt aber auch eunuchoider Hochwuchs auf (Polani (90)).

Typische äußere Mißbildungen sind dabei der Kurzhals als häufigste Anomalie (Chapelle (19), Kallio (66)), das Pterygium colli, die Cubita valga, die Schildbrust, tiefstehende Ohren, Lymphödem der Extremitäten, Epicanthus, kurze Metacarpale IV, hypoplastische Nägel, außerdem gehäuftes Auftreten von Naevi. An inneren Mißbildungen treten häufig angeborene Herzfehler und Anomalien von Nieren und ableitenden Harnwegen auf, ebenso Taubheit, Rot-Grün-Blindheit und mentale Retardierung (Ferguson-Smith (33)).

Die äußeren Geschlechtsmerkmale sind hochgradig unterentwickelt aufgrund mangelnder Gonadenfunktion, das äußere Genitale ist meist infantil, das innere hypoplastisch. Im Falle einer Mosaik-Konstellation mit XY-Chromosomen können alle Stadien der unvollkommenen Maskulinisierung des äußeren Genitales auftreten. Der Vaginalabstrich weist ein Östrogen-Defizit auf, die Gonadotropin-Werte sind erhöht. Treten wie in unserer Untersuchung konstant GT-Werte im Normbereich auf, spricht das eventuell für eine Erschöpfung der Hypophyse (Court-Brown (22)).

Die häufigste Chromosomenkonstellation ist 45-XO, das sogenannte Ullrich-Turner-Syndrom, das erste Mal beschrieben 1935. Es treten aber auch Mosaik-Konstellationen 46/XX/ 45/XO und Varianten wie 46/XXqs etc. auf.

Laparoskopisch stellen sich Streak-Gonaden dar. Es kommen auch Gonaden mit einer Mischung von ovariellen und testikulärem Gewebe vor, sogenannte Ovo-Testes oder die Anlage von Ovarien auf der einen, Testes auf der anderen Seite (Ferguson-Smith (33), Teter (114)).

Zur Ätiologie:

Es existieren zwei verschiedene Hypothesen. Einige Autoren diskutieren, daß aufgrund der Anomalie der Chromosomenkonstellation die Keimzellen zwar in die Gonaden wandern, dort aber allmählich zerstört werden konnte (Court-Brown et al. (22), Bove (14)). Jones et al. (61) stellten dagegen die Hypothese auf, daß aufgrund der XO-Konstellation die Keimzellenwanderung in die Gonaden verhindert wird.

Die Häufigkeit der 45/XO-Konstellation beträgt bei Neugeborenen 0,3 Promille (Court-Brown (22)), bei Erwachsenen ist sie nicht bekannt, wahrscheinlich ist sie niedriger, da die postnatale Mortalität noch ist (Eller et al. (27)).

Innerhalb der primären Amenorrhöen kommt das Ullrich-Turner-Syndrom nach Kallio (66) in 10 - 15 %, in der vorliegenden Arbeit sogar in 18 % der Fälle vor, wobei anzunehmen ist, daß die Zahl sogar noch höher liegt, da ein Teil der Fälle anhand der äußeren und inneren Mißbildungen schon im Kindesalter diagnostiziert wird. Bei Mosaik-Konstellationen mit einem XY-Chromosomenpaar auch als gemischte Gonadendysgenese bezeichnet,

scheint der fetale Hoden eine inadäquate Inducer-Substanz zu produzieren. Dadurch wird die Entwicklung der Müller'schen Gänge nicht unterdrückt (Zäh et al. (121)). Diese Fehlentwicklung führt zu den verschiedenen zwittrigen Geschlechtsanlagen. Die Androgene allein können dies nicht bewirken, da auch bei nachgewiesener Androgenproduktion der Testes sich Teile des weiblichen Genitals entwickeln (Jost (63), Josso (64)).

Therapie:

Auch bei dieser Form der Gonadendysgenese beschränkt sich die Therapie auf die hormonelle Substitution, es werden lediglich regelmäßige Menstruationen ermöglicht.

Entgegen diesen Ergebnissen berichten einige Autoren (Monardo (78), Kaufmann (67), Weiss (117), Hausmann (50)) von Patientinnen, bei denen spontane Menstruationen auftraten, drei wurden sogar schwanger (Nakashima und Robinson (83), Grace et al. (47)). Dies ist ein Hinweis dafür, daß es sich in diesen Fällen um keine reinen Ullrich-Turner-Syndrome gehandelt haben kann und die Ovarien teilweise funktionsfähig waren. Eine maligne Entartung der Streak-Gonaden ist sehr selten, sie wurde bisher nur fünfmal in der Weltliteratur beschrieben (Goldberg, Skully (44)). Bei den Mosaik-Formen der Gonadendysgenesien mit einer Y-Linie dagegen ist häufig die Entwicklung von Gonadoblastomen beobachtet worden, was in diesen Fällen eine prophylaktische Gonadektomie notwendig macht (Goldberg et al. (44)). Bei rechtzeitiger und totaler Entfernung besteht eine gute 5-Jahres-Überlebensrate, eine Metastasierung wurde nur bei ungenügender Entfernung des Tumors beobachtet (Teter (112)).

2. Gonadenhypoplasien

Charakteristika der Erkrankung:

Dieses Krankheitsbild ist von den Gonadendysgenesien abzugrenzen, da es sich nicht um eine Störung der Gonadenentwicklung überhaupt, sondern um eine isolierte Störung der Entwicklung des Follikelapparates handelt, die erst nach der Differenzierung der Gonaden zu Ovarien einsetzt. Ätiologie und Pathogenese sind bisher nicht eindeutig geklärt. Auffallend an diesen Patientinnen gegenüber allen übrigen mit Gonadendefekten ist ihre völlig normale weibliche Entwicklung, sowohl in bezug auf die sekundären Geschlechtsmerkmale wie auf äußeres und inneres Genitale. Pathognomonisch, vor allem auch zur Differenzierung gegenüber hypothalamischen Störungen, ist die Erhöhung der Gonadotropine bei eher niedrigem Östrogen. Die Endometriumbiopsie zeigt eine Atrophie. Der Progesterontest fällt positiv aus, was für ein funktionsfähiges Endometrium spricht. Bei der Laparoskopie liegen kleine bis normale Ovarien vor, die sich nur histologisch von normalen Ovarien unterscheiden: Sie besitzen ein normales Stroma, entweder ohne jegliche Keimzellen (affollikulärer Typ), oder mit einer Vielzahl von Primärfollikeln (follikulärer Typ), die aber keinerlei Entwicklung zeigen. Nach Jones (60) ist keine Fortentwicklung der Follikel über das Anstrumstadium hinaus zu beobachten. Da bei der vorliegenden Untersuchung keine histologischen Befunde vorlagen, wurden die Patientinnen anhand der Kombination von normal weiblicher Entwicklung, erhöhten Gonadotropinen und normal weiblichem Chromosomensatz von den reinen Gonadendysgenesien abgegrenzt.

Zur Ätiologie:

Als Grund für diese fehlende oder mangelnde Ausbildung des Follikelapparates wird bei den affallikulären Typen diskutiert (Keettel et al. (63)), ob es sich um ein kongenitales Fehlen von Primordialfollikeln handelt oder eine teilweise Ovarzerstörung durch eine nicht erkannte Fetopathie. Im Gespräch ist auch eine erhöhte Utilisation der Follikel aufgrund einer Hypophysenüberaktivität.

Beclere und Simonette (6) postulieren eine hypergonadotrope Kondition, verfügen aber über zu wenig GT-Bestimmungen, um diese Hypothese abzusichern.

Beim follikulären Typ ist die Frage, ob ein abnormes FSH vorliegt, so daß der Stimulus zur Follikelentwicklung fehlt oder ob es sich um einen gegen FSH resistenten Follikelapparat handelt. Ein abnormes FSH konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Jones, Morais-Ruehsen (60)). Ein Autoimmunmechanismus der Ovarien gegen Gonadotropine konnte ebenfalls nicht bestätigt werden, da keine Leukozyteninfiltrationen festgestellt werden konnten (Starup et al. (110)). Hauser (49) und Kinch (70) weisen außerdem auf eine familiäre Häufung dieses Syndroms hin.

Zu klären bleibt die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale bei diesem Krankheitsbild trotz der niedrigen Östrogen-Sekretion. Jones und Morais-Ruehsen führen sie darauf zurück, daß eventuell die Stromazellen 4-Androstendion produzieren, welches in der Peripherie in Östrogene umgewandelt wird (60). Die Endometriumatrophie bleibt damit allerdings ungeklärt.

Festzuhalten ist, daß die ovarielle Hypoplasie aufgrund der Histologie der Ovarien wie der daraus resultierenden typischen normalen weiblichen Entwicklung

der Patientinnen klar von den übrigen Gonadendefekten abzugrenzen ist. Sie ist nicht wie bei Kinch et al. (70) den Gonadendysgenesien zuzuordnen. Dies zeigt sich auch an den therapeutischen Möglichkeiten:

Therapie:

Die Gabe von Clomiphen löste bei zwei Patientinnen zyklische Blutungen aus, jedoch keine Ovulationen. Auch Starup et al. (110) fanden in ihren Untersuchungen heraus, daß Clomiphen- und HMG-Behandlungen mit normalen Dosen häufig erfolglos bleiben. Er berichtet jedoch, daß sehr hohe Dosen Menstruationen und Ovulationen induzieren, als ein Hinweis auf eine Resistenz der Ovarien auf Gonadotropine. Dafür spricht ebenso, daß sich nach Absetzen der HMG-Therapie meist keine Menstruationen und Ovulationen mehr einstellen (Zourlas et al. (122)).

Bei einer Patientin bewirkte die Clomiphen-Behandlung ovulatorische Zyklen und eine Schwangerschaft, d. h. der erste Stimulus reichte zur Entwicklung der zurückgebliebenen Follikel aus, die nach den Berichten anderer Autoren häufig erst auf höhere Dosen reagieren (van Campenhout et al. (18)).

3. Gonadenaplasie

Bei der Gonadenaplasie sind keinerlei Gonaden angelegt. Die Patientinnen haben einen eunuchoiden Habitus entsprechend den Patientinnen mit reiner Gonadendysgenese. Sie haben einen normalen Chromosomensatz, die Gonadotropinwerte sind normal bis erhöht, so daß die Diagnose nur anhand einer Laparoskopie gestellt werden kann, bei der sich das völlige Fehlen der Gonadenanlage herausstellt. Dies war in unserer Studie nur bei einer Patientin der Fall, die sonst keinerlei Besonderheiten bot.

Die Pathogenese dieser Blockierung in der Gonadengenesie ist nicht bekannt. Therapeutisch ist nur eine Substitutionstherapie möglich, die bei unserer Patientin auch zyklische Blutungen auslöste.

III. Uterine und vaginale Defekte

Diese Gruppe von Patientinnen, die meist nur einen geringen Prozentsatz der Fälle innerhalb der primären Amenorrhoe einnimmt, zeichnet sich dadurch aus, daß die Störung auf der Ebene von Uterus und Vagina liegt, d. h. funktionierende Ovarien vorliegen, die eine normale weibliche Entwicklung der Patientinnen ermöglichen. Die Menarche tritt aber nicht ein, entweder aufgrund einer fehlenden Uterus- bzw. Vaginalanlage oder bei normaler Genitalanlage aufgrund einer mangelnden Endometriumfunktion bzw. einer Endometrium-aplasie, die angeboren oder erworben sein kann.

1. Uterus- bzw. Vaginalatresie

Charakteristika der Erkrankung:

Die Ursache der primären Amenorrhoe ist bei diesen sonst völlig normal weiblich entwickelten Patientinnen schon anhand der gynäkologischen Untersuchung feststellbar: In 60 % der Fälle liegt keine Vagina vor, in 40 % ist die Vagina zu kurz und verengt, der Uterus ist meist nur strangförmig angelegt mit verkleinerten Tuben. Als Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom wird dieses Krankheitsbild dann bezeichnet, wenn wie bei einer Patientin in dieser Untersuchung der Uterus nur strangförmig angelegt ist und die Vagina fehlt. Häufig werden auch noch weitere innere Mißbildungen festgestellt, vor allem im Bereich des Urogenitaltrakts, die Patientinnen neigen außerdem zu Hermien und Aortenaneurysmen (Turunen (115), Hauser und Schreiner (49)). In dieser Studie wies eine der drei Patientinnen einen Leistenbruch auf.

In allen Fällen sind normale Ovarien vorhanden, die Gonadotropin- und Östrogenwerte sind nach Kallio (66) variierend. Auf die Chromosomenanalyse wurde aufgrund des eindeutigen gynäkologischen Befundes verzichtet.

Zur Ätiologie:

Aus anderen Arbeiten geht hervor, daß bei diesen Mißbildungen keine abnormen Chromosomen-Konstellationen vorliegen, die Ätiologie dieser Erkrankungen wurde bisher nicht geklärt (Serment et al. (101), McKusick (68)). Eventuell liegt eine Schädigung im Embryonalstadium durch teratogene Faktoren vor (Duhamel (26)). Auch eine multifaktorielle Vererblichkeit kann nicht ausgeschlossen werden (Simpson, Christakos (107)). Jones (61) berichtet von einer familiären Häufung und vermutet eine rezessive Vererbung.

Therapie:

Die Prognose ist ungünstig, da die bestehende Infertilität nicht behoben werden kann, die Therapie kann nur symptomatisch sein, indem die Vagina operativ rekonstruiert wird.

2. Endometriumaplasie

Charakteristika der Erkrankung:

Diese Patientinnen sind normal entwickelte Frauen, haben aber im Gegensatz zur vorhergehenden Gruppe ein normal ausgeprägtes äußeres und inneres Genitale. Einziges pathologisches Kennzeichen ist der negative Östrogen-Progesteron-Test bei sonst normalen Hormonwerten, der auf eine mangelnde Endometriumfunktion bzw. Endometriumverlust hinweist. Ob es sich dabei um eine angeborene Endometriumaplasie handelt, deren Ätiologie unklar ist (Bjoro (8)) oder eine sekundäre Endometriumzerstörung, meist durch Tuberkulose, ist häufig nicht festzustellen.

In der vorliegenden Untersuchung lag bei einer Patientin mit negativem Östrogen-Progesteron-Test in der Anamnese eine Tuberkulose vor (der Tine-Test war positiv). Diese könnte zu einer sekundären Endometriumzerstörung geführt haben. Weitere diagnostische Maßnahmen zur Abklärung der TBC konnte nicht vorgenommen werden, da die Patientin die Behandlung abbrach.

Bei den beiden anderen Patientinnen waren keine Erkrankungen aus der Vorgeschichte eruierbar. Die völlige Normalisierung des Zyklus bei einer dieser Patientinnen auf eine Cyren-A-Implantation hin läßt eher auf eine mangelnde Endometriumfunktion schließen als auf eine primäre Aplasie.

IV. Sekundäre Störungen des hypophysär-ovariellen Regelkreises

Diese Gruppe zeichnet sich dadurch aus, daß die Störung nicht innerhalb des hypophysär-ovariellen Regelkreises liegt, sondern anderweitige endokrine Defekte Rückwirkung auf den Regelkreis haben. Zum einen ist das Adreno-genitale-Syndrom von Bedeutung für die primäre Amenorrhoe, zum anderen die Schilddrüsenunterfunktion bei jugendlichen Patientinnen. Die Störungen bieten eine unterschiedliche Symptomatik, lassen sich aber anhand der Funktionsprüfungen der entsprechenden endokrinen Drüsen eindeutig diagnostizieren.

1. Adrenale Dysfunktion

Charakteristika der Erkrankung:

Die äußere Erscheinung dieser Patientinnen ist durch die bei dieser Erkrankung in unterschiedlicher Ausprägung vorliegende Androgenspiegelerhöhung geprägt: Sie sind meist eher männlich gebaut, mit stark entwickelter Muskulatur und gedrungener Statur aufgrund des meist frühzeitig erfolgenden Epiphysenschlusses. Während die sekundären Geschlechtsmerkmale eher unterentwickelt sind, fallen häufig eine verstärkte Behaarung von Gesicht, Brust und Extremitäten auf. Charakteristisch ist auch eine Hyperhydrosis und eine eher männliche Stimmlage, wobei sich all diese Virilisierungserscheinungen oft nur sehr diskret manifestieren, wenn sich das Krankheitsbild erst im jugendlichen Alter herausbildet.

Sehr häufig ist die Hypertrophie der Klitoris zu finden im Zusammenhang mit einem hypoplastischen inneren Genitale. Die Gonaden sind klein, histologisch lassen sich teilweise Hiluszellproliferationen finden.

Bei den Hormonbestimmungen zeigt sich eine Erhöhung der 17-Ketosteroid-Ausscheidung, die Östrogenwerte variieren. Die Gonadotropinwerte fallen eher niedrig aus. Der Chromosomensatz ist normal weiblich als differenzialdiagnostisches Zeichen gegenüber der auch mit Virilisierung einhergehenden testikulären Dysgenese.

Zur Ätiologie:

Verursacht wird dieses Krankheitsbild durch einen vererbbaaren Gendefekt, der eine Enzymopathie der 21-Hydroxylase in der Nebennierenrinde verursacht, seltener liegt ein Defekt der 11 - oder 17 -Hydroxylase vor. Dadurch wird die Cortisol-synthese gestört. Dies bewirkt eine vermehrte ACTH-Sekretion, die dann zu einer vermehrten Androgenproduktion in der Nebennierenrinde führt. Das Nichteintreten der Menarche beim Adrenogenitalen-Syndrom spricht dafür, daß eine Abhängigkeit des Mechanismus zum Einsetzen der Menarche von physiologischen Steroidkonzentrationen im Serum besteht (Wentz et al. (118)).

Es wird auch eine hemmende Wirkung der Androgene auf die Gonadotropinsekretion diskutiert (Gold (43)), die die Unterentwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale wie des Genitale erklärt.

Die unterschiedliche Ausprägung der Virilisierung bei teilweise sehr hohen wie auch sehr niedrigen Androgenspiegeln hängt von der Art des Enzymdefektes ab (Goldsmith et al. (45)).

Therapie:

Die Therapie des AGS durch eine Corticoid-Substitution bewirkt eine Hemmung der ACTH-Sekretion und damit Verminderung der Androgen-Produktion, was jedoch, wie es sich in dieser Arbeit zeigte, nicht immer zum Erfolg führt (siehe S. 33).

Zu beachten sind auch die Nebenwirkungen der Corticoid-Langzeit-Therapie.

Zur Korrektur des äußeren Genitales ist häufig ein operativer Eingriff notwendig.

2. Thyroidale Dysfunktionen

Charakteristika der Erkrankung:

Auch die Hypothyreose kann eine Störung der hypophysären-gonadalen Balance bewirken, wobei sich die zwei Patientinnen durch Kleinwuchs, Skelettdisproportionen und Unterentwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale wie des Genitales auszeichneten. Pathognomonisch sind erniedrigte Hormonwerte beim T_3T_4 -Test, verbunden mit normal bis erniedrigten Gonadotropinwerten.

Zur Ätiologie:

Mehrere Autoren (Goldsmith (46), Rosenberg (94)) vermuten, daß normalerweise das Thyroxin eine stimulierende Wirkung auf die LH-Sekretion hat, bei Hypothyreose dieser Stimulus jedoch fehlt. Dies führt zu einer persistierenden FSH-Sekretion und fehlendem

Eisprung und geht damit mit einer mangelhaften Corpus-Luteum-Wirkung auf das Endometrium einher. Bei dieser thyroidalbedingten Amenorrhoe kann auch eine Galaktorrhoe auftreten, was einmal mit der sogenannten "hormonal overlap" Theorie erklärt wird: Diese behauptet, daß der verminderte Thyroxinspiegel eine verminderte Rückkoppelungshemmung bewirkt, die aufgrund der mangelnden Spezifität dieser Hemmung die Sekretion von Gonadotropin-Releasing-Faktoren wie des Prolaktin-Inhibitor-Faktors bremst und somit Hypogonadismus und Galaktorrhoe bewirkt (Rosenberg (94), Ross (95), Bayliss (5)). Boroditsky (13) hält es jedoch für wahrscheinlicher, daß das bei Hypothyreose erhöhte TRH direkt stimulierend auf die Prolaktinsekretion wirkt, die hohen Prolaktinspiegel wiederum eine Hemmung der Gonadotropinsekretion auslösen. Keine der vorgeführten Hypothesen konnte bisher endgültig bewiesen werden.

Therapie:

Eine Thyroxinbehandlung bewirkt eine rasche Besserung der Störung der Sexualfunktion (Boroditsky (13)). In der vorliegenden Untersuchung konnte jedoch nur bei einer Patientin in Zusammenhang mit Östrogen-Progesteron-Präparaten und Clomiphen zyklische Blutungen ausgelöst werden, Ovulationen waren nicht induzierbar.

Die Prognose bei hormoneller Substitution erscheint im allgemeinen wesentlich günstiger zu sein nach Berichten von Rosenberg (94), Boroditzky (13).

b) Diskussion der Einteilung der primären Amenorrhoe

Die Charakterisierung und Klassifizierung einer primären Amenorrhoe zugrunde liegenden Erkrankungen wurde vorgenommen, da das Studium bereits vorliegenden Einteilungen ergab, daß sie bestimmte Krankheitsbilder unberücksichtigt ließen oder keine exakte Differenzierung der Ursachen zuließen (29, 30, 41, 55, 57, 58, 65, 66, 71, 74, 88, 89, 92, 96, 104):

Am ehesten waren die folgenden Einteilungen zu verwenden:

1. Einteilung nach Bjoro (8)

Er teilt die Patientinnen nach rein morphologischen Kriterien in zwei Gruppen ein:

A. Patientinnen mit normal entwickelter Vagina und Uterus

- a) Ullrich-Turner-Syndrom
- b) reine Gonadendysgenese
- c) polycystische Ovarien

B. Patientinnen mit anormal entwickelter Vagina und Uterus

- a) Uterus- und Vaginalaplasie
- b) testikuläre Feminisierung

Dabei fällt auf, daß Bjoro die Amenorrhoe auf Störungen der Gonadenfunktion beschränkt hat, alle Patientinnen mit hypothalamischen-hypophysären Dysfunktionen unberücksichtigt läßt. Zum anderen hat er unter B zwei grundverschiedene Krankheiten zusammengefaßt: Bei der Uterus- oder Vaginalaplasie sind funktionierende Gonaden vorhanden, die eine normale weibliche

Entwicklung der Patientinnen bewirken. Therapeutisch ist nur eine chirurgische Vaginalplastik möglich. Bei der testikulären Feminisierung liegt das komplizierte Bild eines männlichen Pseudohermaphroditismus vor, dessen Diagnose von besonderer Bedeutung ist, da die Gefahr der malignen Entartung der Testes besteht. Therapie und Prognose differieren völlig. Dieser Mangel beruht auf der fehlenden Berücksichtigung der Ätiologie der verschiedenen Erkrankungen.

Ebenso erscheint eine weitergehende Einteilung in Amenorrhoeen mit anormaler und normaler Chromosomenkonstellation wie bei Kallio (66) nicht ausreichend differenziert:

A. Primäre Amenorrhoeen mit anormaler Chromosomenkonstellation

B. Primäre Amenorrhoeen mit normaler Chromosomenkonstellation

1. mit fehlgebildeten Müller'schen Gängen

2. mit normal entwickelten Müller'schen Gängen

a) hypergonadotrope Fälle

b) hypogonadotrope Fälle

c) normogonadotrope Fälle

Zum einen werden in diesem Fall zwei Erkrankungen, das Ullrich-Turner-Syndrom und die reine Gonadendysgenese unabhängig voneinander aufgeführt, obwohl in beiden Fällen Streak-Gonaden vorliegen, bei denen nur eine symptomatische Substitutionstherapie möglich ist. Diese Einteilung hält nur die diagnostische Differenzierbarkeit der beiden Erkrankungen mittels der Chromosomenanalyse fest, nicht aber ihre ätiologische Gemeinsamkeit, die sich in den hypergonadotropen Hormonwerten und einer gleich ungünstigen Prognose manifestiert.

Entscheidender Mangel dieser Einteilung ist die Reduzierung auf die diagnostischen Mittel der Chromosomenanalyse und Hormonanalyse bei der Differenzierung der Ursachen der primären Amenorrhoe. Konsequenz dessen ist, daß zu den hypergonadotropen Fällen Gonadendysgenesie und Ovarialhypoplasie zählen: Sie sind beide nur laparoskopisch und histologisch zu differenzieren. Dies ist jedoch für die Therapie von großer Bedeutung, da im Fall der Ovarialhypoplasie noch Follikel vorhanden sind, die stimuliert werden können. Es können also Ovulation und Fertilität erreicht werden im Gegensatz zu den Gonadendysgenesien, was für die Aufklärung der Patientinnen von entscheidender Bedeutung ist.

Bei der Einteilung nach Boczkowski (12)

- A. Primäre uterine oder vaginale Fehlbildung
- B. Amenorrhoeen auf primär endokriner Basis
 - 1. AGS
 - 2. Hypophysenunterfunktion
 - 3. praepubertales Stein-Leventhal-Syndrom
- C. Gonadendysgenesien
 - 1. Ullrich-Turner-Syndrom
 - 2. reine Gonadendysgenesie
 - 3. dysplastische Ovarien
 - 4. dysgenetische Testes

sind unter Punkt C die gonadal bedingten Amenorrhoeen vollständig aufgeführt. Punkt B ist nicht eindeutig definiert, da als primär endokrin bedingte Amenorrhoe auch die Gonadendysgenesien bezeichnet werden können, deren Hormonproduktion und damit Wirkung auf das Endometrium nicht funktioniert.

Außerdem ist die unter B aufgeführte Gruppe nicht vollständig: es fehlen Hypothyreose, Hyperprolaktinämie.

Einteilung nach Frican (35):

- I. Gruppe: Schwerwiegende Störungen des hypothalamischen-hypophysären Systems
 (Clomiphen-Stimulation: negativ)
 (Gonadotropin-Stimulation: positiv)
- II. Gruppe: Hypothalamus, Hypophyse und Ovarien funktionieren, das Zusammenspiel der drei Organe ist gestört
 (Clomiphen-Stimulation: positiv)
- III. Gruppe: Ovarien enthalten kein Hormon-produzierendes Gewebe
 (Schwangerschaft ist durch Gonadotropinbehandlung nicht erreichbar)

Diese Einteilung berücksichtigt im Gegensatz zu den bisher aufgeführten in besonderer Weise die Ätiologie und Behandlung der Erkrankungen, die zur primären Amenorrhoe führen.

Gegenüber diesen Einteilungen bietet die hier entwickelte Klassifizierung (siehe Seite 36) den wesentlichen Vorteil, daß diese eine genauere Differenzierung in Untergruppen vollzieht. Damit ist eine eindeutige Einordnung der untersuchten Patientinnen möglich.

Entscheidend für diese Differenzierung war dabei die Heranziehung mehrerer Kriterien zur Charakterisierung

der Gruppe, d. h. eine Beschränkung auf Chromosomenanalyse und Hormonbestimmungen (siehe Einteilung von Kallio) erwies sich als ungenügend. Zur genauen Abklärung der Ursache einer primären Amenorrhoe sind außer den oben genannten Untersuchungen der klinische und der gynäkologische Befund, Röntgenaufnahmen der Sella, Schilddrüsenfunktionsprüfung und vor allem bei Verdacht auf Gonadendefekte eine Laparoskopie notwendig (9). Anhand dieser diagnostischen Mittel, die soweit als möglich die Ebene der Störung der Sexualfunktion ermitteln lassen, ergibt sich zunächst die grobe Einteilung in die vier Obergruppen:

- I. Hypothalamisch-hypophysäre Dysfunktionen
- II. Gonadendefekte
- III. Uterine und vaginale Defekte
- IV. Sekundäre Störungen des ovariellen Regelkreises

Diese Einteilung beruht auf den ätiologischen Gemeinsamkeiten dieser Obergruppen, die therapeutische und prognostische Einheiten bilden: Gruppe I und IV haben eine günstige Prognose, da eine kurative Therapie möglich ist, während Gruppe II und III bis auf wenige Ausnahmen nur symptomatisch behandelt werden können. Schwangerschaften sind für diese Patientinnen damit ausgeschlossen. Es ist vor allem der therapeutische Aspekt, der die vorliegende Klassifizierung gegenüber den übrigen rechtfertigt. Sie ermöglicht außerdem eine Zuordnung der verschiedenen Grunderkrankungen der primären Amenorrhoe, indem die Ebene berücksichtigt wird, auf der die Störung des hypophysär-gonadalen Regelkreises liegt.

Schwierigkeiten ergeben sich allerdings bei der Differenzierung der einzelnen Erkrankungen voneinander, da die Ätiologie der verschiedenen Erkrankungen noch nicht in allen Fällen geklärt ist. Zum anderen, da in verschiedenen Fällen keine eindeutige Trennungslinie zwischen den einzelnen Erkrankungen zu ziehen ist, da zwischen ihnen fließende Übergänge bestehen, was im folgenden zu diskutieren ist:

Zur Differenzierung der hypothalamisch-hypophysären Dysfunktionen

Mehrere Autoren berichteten in den letzten Jahren (Yen (120), Serra (102)), daß beim hypogonadotropen Hypogonadismus oder auch der isolierten Hypophyseninsuffizienz nicht eindeutig geklärt ist, ob der Defekt in der Hypophyse liegt. Ein positiver Clomiphen-Test spricht für eine stimulierbare und damit funktionierende Hypophyse. Der Defekt muß demnach im Hypothalamus oder höher liegen. Serra berichtet, daß selbst ein negativer LRF-Stimulationstest noch nicht eindeutig auf einen Defekt in der Hypophyse hinweist, da er in einem Versuch nachweisen konnte, daß LH und FSH erst nach längerdauernder LRF-Behandlung stimulierbar werden. Dies spricht entweder dafür, daß LRF nicht nur die Ausschüttung von LH, sondern auch dessen Synthese induziert, oder daß die mangelnde Ansprechbarkeit der Hypophyse durch die längerdauernde Inaktivität bedingt ist. Fazit dessen ist, daß sich nicht in allen Fällen eine Trennung zwischen hypothalamisch und hypophysär bedingten Amenorrhoeen ziehen läßt. Es steht jedoch fest, daß z. B. bei psychisch bedingten und idiopathischen

Amenorrhöen ein Defekt im Hypothalamus oder in höheren Zentren liegen muß, denn die Gonadotropinwerte sind in diesen Fällen im Normbereich. Bei Hypophysentumoren ist die Krankheitsursache eindeutig in der Hypophyse zu lokalisieren, bei dem hypogonadotropen Hypogonadismus wie dem sogenannten Kallmann-Syndrom kann jedoch nur von einer Störung des hypothalamisch-hypophysären Zusammenspiels gesprochen werden.

Ähnlich liegt das Problem bei den Gonadendefekten: So gibt es Übergangsformen zwischen der XX-Gonadendysgenese und der XY-Gonadendysgenese. Bei der histologischen Untersuchung der Gonaden wurde sowohl ovariell wie testikuläres Gewebe diagnostiziert, es lagen sogenannte Ovo-Testes vor. In diesen Fällen wurde meist eine Mosaik-Konstellation im Chromosomensatz von XO/XY oder XX/XY etc. festgestellt.

Die sich durch Chromosomenanomalien auszeichnenden Zwischenformen wie die familiäre Häufung aller Formen von Gonadendysgenesen sind Beleg dafür, daß es sich bei den Gonadendefekten um genetisch bedingte Entwicklungsanomalien handeln dürfte (Simpson (107)). Bei der reinen Gonadendysgenese mußte es sich demnach um eine Genmutation handeln, die in autosomaler und rezessiver Form vererbt wird. Doch die Gemeinsamkeit dieser Krankheitsbilder liegt nicht nur in der genetischen Ätiologie, sondern es wird vermutet, daß eine Zusammengehörigkeit dieser Erkrankungen auch darin besteht, daß sie alle verschiedenen Stadien der Hemmung der embryonalen Sexualentwicklung entsprechen: So gibt es Berichte über das gleichzeitige Auftreten einer XY-Gonadendysgenese wie einer testikulären Feminisierung bei zwei Schwestern (Barr (3), Boczkowski (11)) mit der identischen Chromosomenanomalie:

Bei der einen der Schwestern lag noch hormonell aktives Gonadengewebe vor, während die Streak-Gonaden der anderen Schwester bereits inaktiv waren. Die Hemmung der Sexualfunktion der Gonaden war bei ersterer später eingetreten als bei ihrer Schwester, so daß die Gonaden noch funktionsfähig waren. Ähnliches ergibt sich auch aus der Arbeit von Dewhurst (24), die bei Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom oder reiner Gonadendysgenese von Formen der Gonadendysgenese mit Primärfollikeln berichtet, daß es aber Beobachtungen gibt, daß diese Primärfollikel im Laufe der Zeit zerstört werden, es also verschiedene Stufen einer Entwicklung bis hin zu Streak-Gonaden gibt.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß die Ovarialhypoplasie nicht immer von den reinen Gonadendysgenesen abzugrenzen ist, sondern es Gonadendysgenesen gibt, bei denen noch Primärfollikel vorliegen. Darüber berichten auch Monardo (78) und Kaufmann (67): Bei Frauen mit laparoskopisch gesicherten Gonadendysgenesen war die Induktion von Ovulationen möglich, d. h. es waren noch Primärfollikel vorhanden.

Es gibt also fließende Übergänge zwischen den einzelnen Untergruppen - zwischen testikulärer Feminisierung und XY-Gonadendysgenese, zwischen XY-Gonadendysgenese und XX-Gonadendysgenese, zwischen der XX-Gonadendysgenese und der Ovarialhypoplasie.

Ergebnis der vorliegenden Untersuchung ist aber - ebenso wie bei den hypothalamisch-hypophysären Amenorrhöen -, daß sich die Gruppen anhand der diagnostischen Maßnahmen auseinanderhalten lassen. Diese Differenzierung der Erkrankungen ist notwendig, da sich aus ihr verschiedene Therapiemöglichkeiten ergeben:

Bei der XY-Gonadendysgenesie ist eine Hodenentfernung erforderlich, die Ovarialhypoplasie ist kurativ zu behandeln im Gegensatz zur Gonadendysgenesie, bei der die Therapie auf das Symptomatische beschränkt bleibt.

Ergebnis der Arbeit ist eine Einteilung der primären Amenorrhoeen nach den bisher bekannten ätiologischen Erkenntnissen. Diese Klassifikation macht die Zusammenhänge zwischen der Vielzahl der Grunderkrankungen einer primären Amenorrhoe deutlich und ermöglicht damit eine bessere Aussage über Therapie und Prognose, wenn auch in einigen Fällen die Ätiologie der Erkrankungen noch nicht endgültig geklärt ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Untersuchung von 78 Patientinnen mit primärer Amenorrhoe an der I. Frauenklinik der Universität München ließen sich anhand der Daten von klinischem Befund, diagnostischen Maßnahmen und Therapie 14 verschiedene Grunderkrankungen der primären Amenorrhoe gegeneinander abgrenzen:

1. Hyperprolaktinämien
2. Hypothalamische Störungen
3. Hypophysäre Störungen
4. Hypophysentumoren
5. XX-Gonadendysgenesien
6. XY-Gonadendysgenesien
7. Testikuläre Feminisierung
8. Durch Chromosomenanomalien bedingte Gonadendysgenesien
9. Gonadenhypoplasie
10. Gonadenaplasie
11. Uterus- und Vaginalatresie
12. Endometriumpaplasie
13. Adrenale Dysfunktionen
14. Thyroidale Dysfunktionen

Für jede dieser Erkrankungen ergaben sich charakteristische Merkmale in bezug auf klinischen Befund und Diagnostik. Die Diskussion der Ätiologie ließ Zusammenhänge zwischen den Erkrankungen erkennen, die eine neue Klassifizierung der primären Amenorrhoe ermöglicht.

Klassifizierung entsprechend S. 36

Diese Einteilung berücksichtigt im Vergleich zu bisherigen Versuchen einer Klassifizierung, auf welcher Ebene des kommunalen Regelkreises die Störung liegt. Die Krankheitsbilder werden damit zu Gruppen zusammengefaßt, die aufgrund ihrer ätiologischen Gemeinsamkeiten therapeutische und prognostische Einheiten bilden. Die Erkrankungen der Gruppe I und IV haben eine günstige Prognose, da eine kurative Therapie möglich ist: die Störung liegt im Bereich des Hypothalamus, der Hypophyse und sonstiger hormoneller Drüsen, während die Gonaden funktionsfähig und deshalb hormonell stimulierbar sind. Die Hyperprolaktinämien waren bei der Mehrzahl der Patientinnen mit einem Prolaktinhemmer behebbar. Damit war auch die Störung der Hypophysenfunktion beseitigt, und die Rückkopplung zwischen Hypophyse und Gonaden wieder funktionsfähig. Es konnten ovulatorische Zyklen induziert werden. Bei den hypothalamischen und hypophysären Störungen konnten ebenfalls Ovulationen erreicht werden, 3 Frauen wurden schwanger, in der Mehrzahl der Fälle traten jedoch nur unter Therapie Ovulationen und Menstruationen auf. Bei den sekundären Störungen des hormonellen Regelkreises wie beim Andreno-Genitale-Syndrom und der Hypothyreose waren die Therapieerfolge in dieser Untersuchung gering, in anderen Arbeiten werden sie jedoch als wesentlich günstiger beschrieben.

Die Erkrankungen der Gruppe II und III haben eine schlechte Prognose, da funktionsgestörte bis unterentwickelte Gonaden bzw. innere Genitale vorliegen, die eine nur symptomatische Therapie zulassen; Ovulationen wie Schwangerschaften sind damit ausgeschlossen - mit Ausnahme der Ovarialhypoplasien, die teilweise kurativ behandelbar sind, da noch funktionsfähige Follikel vorhanden sind.

Bei der XY-Gonadendysgenese besteht die Gefahr einer malignen Entartung der Gonaden. Eine prophylaktische Entfernung der Gonaden ist deshalb notwendig.

Die Problematik der neuen Einteilung liegt darin, daß einige Krankheiten wie hypothalamische und hypophysäre Störungen, Gonadendysgenese und Ovarialhypoplasie nicht eindeutig voneinander abzugrenzen sind aufgrund mangelnder Erkenntnisse der Ätiologie.

Die vorliegende Klassifizierung macht jedoch die Zusammenhänge zwischen der Vielzahl der Grunderkrankungen einer primären Amenorrhoe deutlich und schließt sie zu Gruppen zusammen, die aufgrund ihrer Ätiologie, Therapie und Prognose Einheiten bilden.

TAB. 2

Hyperprolaktinämie

Nr. Name	Alter	Stand	Körpergröße	Gewicht	Habitus	Scham- Achselbehaarung	Brustentwicklung	äußeres Genital	Uterus	Adnexe	FSH	LH	MPRL	LRF-Test	Schilddrüsen- Funktion	Chromosomen	Rö-Sella	neurolog.	Ophthalmol. Untersuchung	operat. Therapie	hormonelle Therapie	Menstruationen	Ovulationen	Ovul. Zyklen nach Absetzen d. Therapie	THEAPIE
																									KLINISCHEP BETROFF
1	B.H.20	1	n	n	feminin	+	+Ga	n	hypop.	u.a.	N	N	1600	N	-	46/XX	N	N	-	Subst.	+	+	-		
2	P.A.22	1	n	n	feminin	+	+	n	n	u.a.			1800	-	-	46/XX	V	N	-	CB-154	+	+	-		
3	S.A.27	1	n	n	feminin	+	+Ga	n	hypop.	u.a.	N	N	3230	N	-	-	V	-	-	CB-154	+	-	-		
4	T.G.29	1	n	n	feminin	+	+Ga	n	hypop.	u.a.			6350	-	-	-	V	N	N	H	-	-	-		
5	W.C.21	1	n	n	feminin	+	+Ga	n	hypop.	u.a.	N	N	4250	N	n	-	N	-	-	H	CB-154	+	+	-	
6	H.I.21	1	n	n	feminin	+	+	n	hypop.	u.a.	N	N	690	N	-	46/XX	N	-	-		Clom.	+	+	-	
7	M.A.16	1	n	n	euuochoid	-	(+)	i	hypop.	u.a.	N	N	975	-	-	46/XX	N	-	-		Subst.	+	+	-	

LEGENDE: 1 = ledig, n = normal, f = infantil, u.a. = unauffällig, Ga = Galaktorrhoe, hypop. = hypoplasie
 hypop. = hypoplastisch, V = vergrößert, H = Hypophysektomie

Hypothalamische Dysfunktionen

KLINISCHER

BEFUND

GYNÄKOLOGISCHER

BEFUND

DIAGNOSTISCHE

MAßNAHMEN

THERAPIE

Nr.	Name	Alter	Stand	Körpergröße	Gewicht	Habitus	Scham- behaarung	Brustentwicklung	Psyche	Klitoris	Vulva	Vagina	Uterus	Adnexe	Vaginalabstrich	Gonadotropine	Barry	Chromosomen	Rk. Sella	neuroi.	ophthalmol.	hormonelle Therapie	Menstruation	Ovulation + C nach Ab- setzen der Therapie	Pentilitzt
8	B.A.	31	1	N	N	f	+	+	+	depress. n	n	ver engt	n	h u.a.	N	6,3	25%	N	N	N	N	Clom. +	-	-	-
9	H.L.	25	gesch.	N	N	f	+	+	+	infantil	n	n	n	h u.a.	3-4	LH N FSH	20%	46/XX	N	N	N	Subst +	-	-	-
10	S.J.	22	1	N	M	f	+	+	+	Anorexia nervosa	n	n	n	u.a.		FSH 5,8 LH 1,4	30%					Subst +	-	-	-
11	H.F.	16	1	G	N	f	+	+	+	infantil	n	n	n	u.a.	1-2	4,3						-			
12	S.M.	20	1	N	A	f	+	+	+	n	n	n	n	u.a.	3	N	26%		N			Clom. +	+	+	-
13	W.B.	23	1	N	N	f	+	+	+	n	ver engt	n	h u.a.	3-4		FSH N LH	25%	46/XX	N	N		Subst +	-	-	-
14	K.B.	22	1	N	N	f	+	+	+	n	n	n	h u.a.	h u.a.	1	FSH 3,5 LH 50,0	28%		N			Subst +	+	+	+
15	S.S.	19	1	N	N	f	+	+	+	n	n	n	h u.a.	h u.a.	3	FSH 3,0 LH 58,6		46/XX	N	N		Subst +	+	+	+

Legende: 1 = ledig, N = normal, K = Kleinwuchs, G = Großwuchs, A = Adipositas, M = mager,
f = feminin, m = männlich, n = normal, h = hypoplastisch, u.a. = unauffällig,

TAB. 4

Hypophysenunterfunktion

KLINISCHER BEFUND				GYNÄKOLOGISCHER BEFUND				DIAGNOSTISCHE MAßNAHMEN				THERAPIE																			
Nr.	Name	Alter	Stand	Körpergröße	Gewicht	Habitus	Scham-	Achselbehaarung	Brustentwicklung	Psyche	Klitoris	Vulva	Vagina	Uterus	Adnexe	Vaginalabstrich	Gonadotropine	17-Keto-Steroide	Schilddrüsen-	Funktion	Barz	Chromosomen	Rh-Sella	neurolog. ophthalmol.	Laparoskopie	horm. Therapie	Menstruation	Ovulation	horm. d. Therapie	MC	
16	G.C. 23	1 N	N f				+	-	(+) in-	fant.	n	n	n	n	h	n	2-3					21%	46/XX			Subst	+	+	+	+	
17	K.A. 23	v N	N f				+	-	+		n	n	n	n	h	n	3					25%	46/XX	N	norm. infant. Genital	Cl.	+	-	+	+	
18	N.M. 31	v N	A f				-	-	+		n	n	n	n	h	n	1	LH 0,1 FSH 4,0 Prol 1273				30%	46/XX		norm. Genital	Subst	+				
19	B.P. 25	1 N	A f				-	-	+		n	n	n	n	h	n	1-2	LH 0,1 FSH 4,0 Prol 84		n			46/XX	N	olfakt. Ausfall	Subst	+				
20	M.M. 25	1 N	N f				+	+	+		n	n	n	n	h	n		GT < 0				35%	46/XX		olfakt. Ausfall	Subst	+				
21	E.T. 31	1 N	A f				+	+	+		n	n	n	verengt _n	n	1-2	↓					24%	46/XX	N		Subst	+	-			
22	K.M. 27	1 N	A f						+		n	i	n	n	h	n	1-2	GT < 0	N	n		25%	46/XX	N		Subst	+	-			
23	S.T. 25	1 K	N f						(+)		n	n	n	n	h	n	3-4	GT < 0	4,2			26%		N	re.Ovar fehlt	re.Ovar fehlt	+	-	+	+	+

25 S.C.26 v N	N f	+	+	+	n	n	n	h	n	1-2 GT < 2	19%	norm.OvarCl hypop. Uterus	+	--
26 W.G.28 l		+			n	n	n	h	re Ovar vergrößert	GT 2	20%	N	Subst +	
27 W.J.30 v N	A f	+	+	+	n	i	n	h	n	3-4 FSH 1,5 LH 1,5 Prol 295		n	Subst +	--

TAB. 5

Hypophysentumoren

Nr.	Name	Alter	Stand	Körpergröße	Gewicht	Habitus	Scham- Achselbehaarung	Brustentwicklung	Milbildungen	Klitoreis	Vulva	Vagina	Uterus	Adnexe	Gonadotropine	operat. Therapie	hormon. Therapie	Menstruationen
28 M.J.	18	I		N	N	f	-	+	Pterygium Colli	n	i ver- engt	h	h	n	GT n eines Kranio- pharyngeoms	OP	Subst +	
29 S.R.	22	V		N	A	f	+	+		n	n	n	h	n	FSH LH Prol.physektomie	Hypo-	Subst +	

Legende: nzt = nicht zu tasten, N = normal

XX - Gonadendysgenese

KLINISCHER BEFUND				GYNÄKOLOGISCHER BEFUND				DIAGNOSTISCHE MAßNAHMEN				THERAPIE																
Nr.	Name	Alter	Stand	Körpergröße	Gewicht	Habitus	Scham- Achselbehaarung	Brustentwicklung	Mißbildungen	Klitoris	Vulva	Vagina	Uterus	Adnexe	Vaginalabstrich	Gonadotropine	17-Keto-Steroide	LPF-Test	Schilddrüsen- funktion	Barr	Chromosomen	Rö-Sella	Rö-Skelett	ophthalmol.	Laparoskopie	horm. Therapie	Menstruationen	M, nach Absetzen O der Therapie
30	A.C.23		I	G	n	e	-	-	-	n	n	n	n	n	3	150,0	46/XX				46/XX				Subst + Streak Gon. Cl -			
31	B.G.19		V	n	n	e	-	-	Herz- klappen fehler n	n	n	n	n	li Ovar vergrß.	GT 5n						46/XX				Subst + Cl -			
32	B.W.27		V	G	n	f	+	+		n	n	n	n	n	1-2	↑					46/XX				Subst + Streak Gon.			
33	H.C.18		V	n	n	e	-	-		n	n	n	n	n	LH 38 FSH 3,8	7,8			29%		46/XX	n			Streak Gon	Subst +		
34	H.A.28		I							n	n	n	n	n	3-4 ^{FSH} LH	↓			31%					Subst + Streak Gon. Cl -				
35	J.J.31		V	G	A	f		+		n	n	n	n	n	3-4 GT13,2						46/XX				Subst + Streak Gon.			
36	K.J.28		n	n	e	-	-	+	Herz- klappen fehler	n	n	n	n	n	3	GT ↑				23%					Subst +			

38 L.K.19	l n	A e -	-f ^{um} Colli	n	f ver- engt	h n	GT ↑	46/XX	n	Streak Gon Subst +
39 L.A.17	l g	n f -	+	n	n n	h n	FSH47,0 LH 10,5 prol 280	n 20%	n	retard. Knochen- entwicklg Subst +
40 M.C.21	l n	n f	Mitral- klappen- defekt + VSD	n	n n	h n	FSH30,5 n 2-3LH 21,6 prol 136	14%	n	Subst +
41 U.H.18	l g	n e -	(+)	n	f ver- engt	h n	FSH43,0 n 3-4LH 13,5 prol 318	46/XX	n	Subst +
42 W.M.23	l n	n e -	-	n	n n	h n	1-2 GT 138,0	n 20%	n	-

LEGENDE: e = eunuchoid, Cl = Clomiphen, VSD = Vorhofseptumdefekt

TAB. 7

XY - Gonadendysgenese

KLINISCHER BEFUND			GYNÄKOLOGISCHER BEFUND			DIAGNOSTISCHE MASSNAHMEN			THERAPIE													
Nr.	Name	Alter	Stand	Körpergröße	Gewicht	Habitus	Scham-Achselbehaarung	Brustentwicklung	Mißbildungen	Klitoris	Vulva	Vagina	Uterus	Adnexe	Vaginalabstrich	Gonadotropine	Barr	Chromosomen	Laparoskopie	hormon. Therapie	Menstruation	Ovulation
43	H.C.	18	1	n	A	e	(+)	(+)	Schildbrust	n	n	n	h	n	1-2	GT 183,0	46/XY	Streak Gon. Uterus angelegt				
44	T.G.	28	v				++	-		n	verengt	h	n	n		GT 50,0	46/XY	26%		Subst	+	-

TAB. 8

Testikuläre Feminisierung

45	S.R.	19	1	G	n	f	-	-	+	Leisten- hernie	n	n	b	strang- förmig	h	nzt	GT 46,2	46/XYli	juveniler Bandhoden Ø Uterus Subst	re keine Gonaden,		
46	S.E.	23	1	n	A	f	-	-	-	n	i	n	h	n			GT 7,8	neg				
47	S.M.	20	1	G	A	m	-	-	-	n	i	ver- engt	h	n			GT 7,8	neg				

LEGENDE: m = männlich, b = blind endend

Gonadendysgenese bedingt durch Chromosomenanomalien

KLINISCHER BEFUND

GYNEKOLOGISCHER

DIAGNOSTISCHE MAßNAHMEN UND THERAPIE

BEFUND

Nr.	Name	Alter	Stand	Körpergröße	Gewicht	Habitus	Scham- Achselbehaarung	Hirsutismus	Brustentwicklung	Mißbildungen	Psyche	Klitoris	Vulva	Vagina	Uterus	Adnexe	Vaginalabstrich	Gonadotropine	17-Keto-Steroide	Barr	Chromosomen	Rh-Setla	Rh-Skelett	neurot	ophthalmol.	Laparoskopie	hormon. Therapie	Menstruation	Ovulation		
48	G.B.	23	1	K	f	-	-	-	+	doppeltes Nierenhohl- system		n	n	v	h	nzt	1				45/XO	45/XO	KP	+	KP	+	KP	+	KP	+	
49	H.U.	23	1	n	A	e	-	-	-	retard.	n	n	n	n	h	n	1-2	GT 63,0			46/XX 45/XO	46/XX 45/XO	KP	+	KP	+	KP	+	KP	+	
50	K.A.	23	1	n	A	e	-	-	-	Diabetes	n	n	n	n	h	nzt	1-2	GT 11,2	5%	45/XO _n	45/XO _n	Streak Gon.	KP	+	KP	+	KP	+	KP	+	
51	L.M.	23	1	K	n	f	-	-	+			n	n	n	h	n	3-4	LH 5,5 FSH 39,0 Prol 435			45/XO	45/XO	KP	+	KP	+	KP	+	KP	+	
52	L.D.	26	1	K	n	e	-	-	-	Hüftgelenks- -dysplasie	retard	n	n	n	h	nzt	1	FSH 50,0 LH 0,2 Prol 216	17%	46/XX 45/XO	46/XX 45/XO	KP	+	KP	+	KP	+	KP	+	KP	+
53	N.A.	24	1	K	n	e	-	-	-	Hufeisen- -niere VSD		n	n	n	h	nzt	1	FSH 47,0 LH 8,4 Prol 405	neg	45/XO	45/XO	path	n	KP	+	KP	+	KP	+	KP	+
54	O.W.	32	1	K	A	e	-	-	-	kurzer Hals Osteochon- drose	bwp	ver- engt	h	nzt	GT 97,0 3,9						45/XO	45/XO	KP	+	KP	+	KP	+	KP	+	

55 R.S. 19	1	K	n	f	- -	Cubita valga Schilddrüse Pterygium colli tiefer Haaranatz	n	i	ver- engt	h	nzt	1-2GT	59,0	46/XX 45/XO	KP +
56 R.E. 22	1	K	n			Aortenstenose Cubita valga -Schilddrüse Pterygium colli tiefstz. Ohren 8dem. Endphalangen	n	n	n	h	nzt	GT	4,4	1% 45/XO _n	
57 S.C. 17	1	K	n	e	- -	-Schilddrüse Pterygium colli tiefstz. Ohren 8dem. Endphalangen	n	i	ver- engt	h	nzt	1		45/XO	KP +
58 S.B. 23	1	K		f	- -	infantil	n	n	n	h	n	GT	↓ 4,9	5% 45/XO	Hyper- reflexie KP +
59 T.B. 23	1	n		e	- -	Cubita valga	n	i				FSH 14,0 LH 9,2 Prol 46,3	neg	45/XO	KP +
60 U.V. 32	v	n	n	f			n	n	n	h	n	GT	74,6	27% 46/XX 45/XO	KP +
61 W.B. 13	1	n	n	f	+	Pterygium colli Schilddrüse Epicanthus	n	n	n	h	n			45/XO	-
62 S.J. 21	1	n	A	f	+	retard	n	i	ver- engt	h	nzt	GT	3,9	50% 47/XXX klein	KP -

LEGENDE: KP = Kombinationspräparat zur Substitutionsbehandlung, hyp = hypertrophiert

TAB. 10

Gonadenhypoplasie

Nr.	Name	Alter	Stand	Körpergröße	Gewicht	Habitus	Scham- Achselbehaarung	Brustentwicklung	Klitoris	Vulva	Vagina	Uterus	Adnexe	Gonadotropine	Barv	Chromosomen	Pr-Sella	Laparoskopie	hormon. Therapie	Menstruation	Ovulation	M nach Absetzen O der Therapie
63	A.C.V.	19	I	K	n	e	-	-	n	n	i	h	nzt	GT 10,0 25%		46/XX	hypopl. Ovarien		KP	+	-	-
64	B.J.	31	V	n	A	f	-	+	n	n	n	n	n	GT 47,8 24%			n		Cl	+	+	+
65	B.U.	23	V						n	n	n	h	n	n		46/XX	normaler Genital- situs		Cl	+	-	-
66	H.D.	25	V	n	A	f	+	+	n	n	n	h	n	GT 300					KP	+	-	
67	N.E.	20	I	n	n	f	+	+	n	n	n	h	n	GT 52,3					KP	+	-	
Gonadenaplasie																						
68	O.F.	21	V				-	+	n	n	r	h	nzt	GT n Prol 660		46/XX	kein Ovar uterus hypoplast.		KP	+	+	
TAB. 11																						

TAB. 11

Gonadenaplasie

Uterus - bzw. Vaginalatresie

KLINISCHER BEFUND

GYNAKOLOGISCHER
BEFUND

DIAGNOSTISCHE MASSNAHMEN

THERAPIE

Nr.	Name	Alter	Stand	Körpergröße	Gewicht	Habitus	Scham- Achselbehaarung	Brustentwicklung	Mäßigungen	Klitoris	Vulva	Vagina	Uterus	Adnexe	Vagina- labstrich	Gonadotropine	Progesteron	Barr	Chromosomen	Rö-Sella	Laparoskopie	operat. Therapie	hormon. Therapie	Menstruation	Ovulation	nach Absetzen der Therapie	Fertilität
-----	------	-------	-------	-------------	---------	---------	---------------------------	------------------	------------	----------	-------	--------	--------	--------	----------------------	---------------	-------------	------	-------------	----------	--------------	------------------	------------------	--------------	-----------	-------------------------------	------------

69	P.B.	17	l	n	n	f	+	+	+	Leisten hernien	n	nicht vor- handen	nzt nzt				19%		unauff. Ovarien kein Uterus					+		
70	R.H.	27	v	n	n	f	+	+	+	n	n	b														
71	S.G.	36	v			f	+	+	+	n	n	b	h	n												

TAB. 13

Endometriumpaplasie

72	K.D.					f	+	+	+	n	n	n	h	n	3-4	GT 4,8	46/XX		li Ovar n re Ovar ver- größert n Uterus hypop.						bisher kein Ergebnis
73	P.G.	19	v	n	n	f	+	+	+	n	n	n	h	n	3-4	GT 17,8	14%		unauff. Geni- tal. Abrasio: Ø Material					+	
74	B.H.	20	v			f	+	+	-	n	n	n	h	n	3-4	GT ↑	5								

LEGENDE: b = blind endend

TINE-Test ⊕

Adrenale Dysfunktionen

Nr.	Name	Alter	Stand	Körpergröße	Gewicht	Habitus	Scham- haare	Achselbehaarung	Hirsutismus	Brustentwicklung	Mißbildungen	Klitoris	Vulva	Vagina	Uterus	Adnexe	Vaginalabstrich	Gonadotropine	17-Keto-Steroide	Schilddrüsenfunktion	Barr	Chromosomen	hormon. Therapie	Menstruation	Ovulation	THERAPIE		DIAGNOSTISCHE MAßNAHMEN		GYNÄKOLOGISCHER BEFUND																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						

TAB. 15

Thyroidale Dysfunktionen

77	O.B.	19	I	K	A	f	+	+	+	+	n	n	engt	ver- h	nzt	GT n	↓	25%	46/XX	KP	+	-	-	-	-	-
78	G.M.	19	I	n	n	e	-	-	-	-	über- -lange Glieder- maßen	n	n	engt	ver- h	nzt	LH 1,6 FSH 0,3,3 Prol 555	↓	11%	Th + KP	+	-	-	-	-	

LEGENDE: Co = Corticoid-Substitution, Th = Thyroxin

kurzer Hals

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Baron, J., Hauser, G.A., Jirasek, J.R.:
Inkomplette Formen der testikulären
Feminisierung.
Gynaecologia (Basel) 163, 14, 1967
- 2) Baron, J.
Cytogenetik studies in primary
amenorrhoea.
Zentralblatt Gynäk. 97 (11),
649-55, 1975
- 3) Barr, M.L., Carr, D.H., Plunkett, E.R., Soltan,
H.C., Wiens, R.G.
Male pseudotermaphroditism and
pure gonadal dysgenesis in sisters.
Am.J.Obstet Gyn. 99, 1047, 1967
- 4) Batrinos, M.L.
Results of treatment of primary
amenorrhoea with human gonadotropins
Acta Eur.Fertil. 4, 169-177, 1973
- 5) Bayliss, P.F., Van't Hoff, W.:
Amenorrhoea and galactorrhoea
associated with hypothyroidism.
Lancet 2, 1399, 1969
- 6) Beclere, C., Simonnet, H.:
Hypoplasie ovarielle
Press. méd. 71, 3, 1963
- 7) Biben, R.L., Gordon, G.S.:
Familial hypogonadotropic
eunuchoidism.
J. Clin. Endocrinol. Metab.
15, 931, 1955
- 8) Bjoro, K. :
Primary amenorrhoea.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 44,
Supp. 4, 1965

- 9) Black, W.P., Govan, A.D.T.:
Laparoscopy and gonadal biopsy
for assessment of gonadal function
in primary amenorrhoea.
Br. Med. J. 1, 672, 1972
- 10) Bleuler, M.:
Psychogen bedingte primäre
Amenorrhoe
Endokrinolog. Psychiatrie
Stuttgart, G.Thieme 1955
- 11) Boczkowski, K., Teter, J., Sternadel, Z.:
Sibship occurrence of XY-gonadal
dysgenesis with dysgerminoma
Am. J. Obstet. Gynaecol. 113,
952, 1972
- 12) Boczkowski, K.:
Further observations on the syndrome
of pure gonadal dysgenesis.
Am. J. Obstet. Gynaecol. 106,
1177, 1970
- 13) Boroditsky, R.S., Faiman, Ch.:
Galactorrhoea-amenorrhoea due to
primary hypothyroidism.
Am. J. Obstet. Gynaecol. 116,
325, 1973
- 14) Bove, K.E.:
Gonadal dysgenesis in a newborn
with XO - karyotype.
Am. J. Dis. Child. 120, 363, 1970
- 15) Boyar, R.M.:
Pituitary microadenoma and
hyperprolactinaemia
Br. Med. J. 294, 263, 1976
- 16) Bruchovsky, N., Wilson, J.D.:
The conversion of testosterone to
5 - androsten - 17B - ol - 3 - one
by rat prostata in vivo and in vitro.
Biol. Chem. 243, 2012, 1968

- 17) van Campenhout, J., Borreman, E.:
Ovarian receptivity to human
gonadotropin in primary selective
pituitary deficiency in gonadotropins.
Int. J. Fertil. 17, 97, 1972
- 18) van Campenhout, J., Vauclair, R., Maraghi, K.:
Gonadotropin resistant ovaries in
primary amenorrhoea.
Obstet. Gynecol. 40, 6, 1972
- 19) De la Chapelle, A.:
Cytogenetical and clinical observations
in female gonadal dysgenesis.
Acta Endocrinol. Suppl. 65, 12, 1962
- 20) Cohen, M.M.:
Two XY - siblings with gonadal
dysgenesis and a female phenotype.
New Engl. J. Med. 272, 1083, 1965
- 21) Cooke, W.T.:
Symptoms, signs and diagnostic
features of idiopathic steatorrhoea.
Quart. J. Med. 22, 69, 1953
- 22) Court-Brown, W.M., Harnden, D.G., Jacobs, P.A.,
MacLean, N. :
Abnormalities of the sex chromosome
complement in man.
M.R.C. Special Report Series No. 305
Her Majesty's stationery office
London, 1964
- 23) Crossby, W.M., Hill, E.C.:
Embryology of the Müllerian duct
system.
Obstet. Gynaecol. 20, 507, 1962
- 24) Dewhurst, C.J.:
The XY female
Am. J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.
78, 1077, 1971

- 25) Drobnjak, P., Grizelj, V., Stanetti, P., Longhino, N.:
Primary hypogonadotropic hypergonadism in women
J. Obstet. Gynecol Br. Commonw.
76, 922, 1969
- 26) Duhamel, B.:
From the mermaid to anal imperforation: The syndrom of caudal regression
Arch Dis. Child 36, 152, 1961
- 27) Eller, E., Frankenburg, W., Puck, M., Robinson, A.:
Prognosis in newborn infants with X-chromosomal abnormalities
Pediatrics 47, 681, 1971
- 28) Engel, E.:
La dysgénésie gonadique (syndrom de Turner), une affection rare, mais rich d'enseignement, étude chromosomique de 35 cas
Schweiz. med. Wochenz. 94, 906, 1964
- 29) Evans, J. H.:
Review of 50 cases of primary amenorrhoea.
Aust. NZ. J. Obstet. Gynecol 11, 7, 1971
- 30) Farber, M., Turksoy, N., Mitchal, G. W.:
Amenorrhoea: A review of 50 cases
Obstet. Gynecol 47, 115, 1976
- 31) Fathalla, M. F., Rashad, M. N., Kerr, M. G.:
The relationship between ovarian tumors and intersex states with special reference to the dysgerminoma and arrhenoblastoma
J. Obstet Gynaecol Br. Commonw.
73, 812, 1966
- 32) Federmann, D. D.:
Abnormal sexual development.
A genetic and endocrine approach to differential diagnosis
W. B. Saunders Co. 57, 1967

- 33) Ferguson - Smith, M. A.:
Karyotype-phenotype correlations
in gonadal dysgenesis and their
bearing on the pathogenesis of
malformation
J. Med. Genet 2, 142, 1965
- 34) French, F.S., Bageti, B., Van Wyk, J.J., Talbert, L.M.,
Hubbard, W.R., Johnston, F.R., Weaver, R.P.,
Forchielli, E, Rao, G.S., Sarda, J.R.:
Testicular feminization: clinical,
morphological and biochemical
studies
J. Clin. Endocrinol. Metab.
25, 661, 1965
- 35) Frican, F.:
New classification of amenorrhoea
Hippokrates 45, 532, 1974
- 36) Gabos, P.:
Testicular feminization - hormonal
evaluation
Obstet Gynecol 36, 713, 1970
- 37) Gazarek, F.:
FSH and LH in the serum of females
with primary amenorrhoea
Zentralblatt Gynaekol. 95, 1537, 1973
- 38) Gemzell, G., Carlborg, L., Johansson, E., Ross, P.:
Treatment of primary amenorrhoea
with human pituitary and chorionic
gonadotropins
J. Obstet Gynecol Br. Commonw.
77, 58, 1970
- 39) Gemzell, C.:
Induction of ovulation with human
gonadotropins
Academic Press, New York, 179, 1965
- 40) Gent, A. E.:
Coeliac primary amenorrhoea
Digestion 8, 509, 1973

- 41) Gilson, M.D., Knab, D.R.:
Primary amenorrhoea, a simplified
approach to diagnosis
Am J. Obstet, Gynecol 117, 400, 1973
- 42) Glass, R.H., Kase, N.G.:
Absence of immune phenomenon in
gonadotropic resistant hypogonadism
Am. J. Obstet. Gynecol 106, 115, 1970
- 43) Gold, J.J.:
Causes and therapy of virilism in
the female
Textbook of gynecologic Endocrinology
New York, 119, 1968
- 44) Goldberg, M.B., Scully, A.L.:
Gonadal malignancy in gonadal
dysgenesis
J.Clin. Endocrinol. Metab. 27, 341,
1967
- 45) Goldsmith, O., Solomon, D.H., Horton, R.:
Hypogonadism and mineralcorticoid
excess
N Engl. J. Med. 277, 673, 1967
- 46) Goldsmith, O., Sturgis, S.H., Lerman, J., Stanbury, J.:
The menstrual pattern in thyroid
disease
J. Clin. Endocrinol. Metab. 12, 846,
1952
- 47) Grace, H.J., Quinlan, D.K., Edge, W.E.B.:
45,X lymphocyte karyotype in a
fertile woman
Am. J. Obstet. Gynecol 115, 279, 1973
- 48) Harnden, D.G., Stewart, J.S.S.:
The chromosomes in a case of pure
gonadal dysgenesis
Brit. M. J. 2, 1285, 1959

- 49) Hauser, G.A., Schreiner, W.E.:
Das Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom
Schweiz. Med. Wochenschr.
52, 1573, 1957
- 50) Hausmann, L., Goebel, K.M.
Turner's syndrom with menstruation
J.Med. Genet. 9, 100, 1972
- 51) Heller, C.G., Nelson, W.O.:
Classification of male hypogonadism
and a discussion of the pathology
physiology, diagnosis and treatment
J. Clin. Endocrinol.Metab.
8, 345, 1948
- 52) Hertz, R.:
Control of Ovulation
Edited by CA Villée, New York
Pergamon Press, 221, 1961
- 53) Higano, H., Robinson, R., Cohen, W. D.:
Increased incidence of cardio-
vascular disease in castrated
women
N. Engl. J. Med. 268, 1123, 1963
- 54) Hoffenberg, R., Jackson, W.P.V:
Gonadal dysgenesis: modern concepts
Br. Med. J. 2, 1457, 1957
- 55) Husslein, H.:
Classification of amenorrhoea follow-
ing functional aspects
Hippokrates 46, 416, 1975
- 56) Ihalainen, O.:
Psychosomatic aspects of amenorrhoea
Acta Psychiatr. Scand. 262, 1-139
1975

- 57) Jacobs, P.A., Harnden, D.G., Buckton, K.E.,
Court Brown, W.M., King, M.J., Mc Bride, J.A.,
Mc Gregor, T. N., Mc Lean, N.:
Cytogenetic studies in primary
amenorrhoea
Lancet 1,1183, 1961
- 58) Jagiello, G.M., Kaminetsky, H.A., Ricks, P.J.,
Ryan, R.J.:
Primary amenorrhoea, a cytogenetic
and endocrinologic study of 18 cases
Jama 198, 39, 1966
- 59) Job, J.C., Garnier, P.E., Chaurasain, J.L.:
Effect of synthetic luteiniz.
hormon releasing hormon (LHRH)
on the release of gonadotropins
in hypophyso-gonadal disorders
of children and adolescents
J.Clin. Endocrinol. Metab.
38, 1109, 1974
- 60) Jones, G.S., de Moraes-Ruehsen, M.:
A new syndrom of amenorrhoea in
association with hypergonadotropism
and apparently normal ovarian fol-
licular apparatus
Am. J. Obstet Gynecol. 104, 597, 1969
- 61) Jones, H. W., Ferguson-Smith, M., Heller, R.H.:
The pathology and cyotgenetic of
gonadal agenesis
Am. J. Obstet. Gynecol. 87, 578, 1963
- 62) Jones, H.W., Mermut, S.:
Familial occurence of congenital
absence of the vagina
Am. J. Obstet. Gynecol. 114, 1100,
1972
- 63) Jost, A.:
Zur Wirkung der Testes suf die Ent-
wicklung des Müller 'schen und
Wolfschen Systems
Rec. Progr. Hormone Res. 8, 379, 1953

- 64) Josso, N.:
Interspecific character of the
Müllerian-inhibiting substance:
Action of the human fetal testes,
ovary and adrenal on the fetal rat
Müllerian duct in organ culture
J. Clin. Endocrinol. 32, 404. 1971
- 65) Kaeser, O.:
Zur Ätiologie der primären
Amenorrhoe
Gynaecologia 127, 220, 1949
- 66) Kallio, H.:
Cytogenetic and clinical study of
100 cases of primary amenorrhoea
Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.
1-78, 1973
- 67) Kaufmann, S.:
Vaginal bleeding in gonadal dysgenesis
Pediatrics 37, 26, 1966
- 68) Mc Kusick, V.A., Weilbacher, R.G., Gragg, G.W.:
Recessive Inheritance of a conge-
nital malformation syndrom
Jama 204, 113, 1968
- 69) Keettel, W.C., Jones, T., Bradbury, W.:
Premature ovarian failure
permanent and temporary
Am. J. Obstet. Gynecol. 89, 83, 1964
- 70) Kinch, R.A.H., Plunkett, E.R., Smont, M.S., Carr, D.H.:
Primary ovarian failure
Am. J. Obstet. Gynecol 91, 630, 1965
- 71) Kremling, H.:
Diagnostic procedure in primary
amenorrhoea
Med.Klin. 69. 278, 1974

- 72) Lauritzen, C.:
Untersuchungen zur biologischen
Aktivität der Östriol-Epimere
16-Epioestriol, 17-Epioestriol,
und 16, 17-Epioestriol
Acta Endocrinol 45, 509, 1964
- 73) Lindsten, J.:
The nature and origin of X-chromo-
soms aberration in Turner's Syndrom
Stockholm: Almquist Wiksal 1963
- 74) Lunenfeld, B.:
Classification of amenorrhoea states
and their treatment by ovulation
induction
Clin. Endocrinol. Oxf. 2, 233, 1974
- 75) Lyon, M.F., Hawkes, S.G.:
X-linked gene for testicular femi-
nization in the mouse
Nature (London) 227, 1217, 1970
- 76) Le Marquhand, H. S.:
Congenital hypogonadotropic hypo-
gonadism in five members of a family,
three brothers and two sisters
Proc. roy. Soc. Med. 47, 442
- 77) Moldawer, M.D., Albright, F., Benedict, P.H., Forbes,
A.P., Henneman, P.H.:
Eunuchoidism with low urinary follicle
stimulating hormone in the female
J. Clin. Endocrin. 18, 1-15, 1958
- 78) Monardo, A.:
Gonadal dysgenesis in a woman
after 17 years of regular menses
Am. J. Obstet. Gynecol. 91, 106, 1965
- 79) Morris, J.S.:
Coeliac infertility, an indication
for dietary gluten restriction
Lancet 213, 1970

- 80) Morris, J., Mahesh, V.B.:
Further observations on the syndrom
of testikular feminization
Am. J. Obstet. Gynecol. 87. 731 . 1963
- 81) De Morsier, G.:
Kallmann Syndrom
Arch Suisse Neurol. Psychiat.
74, 309, 1955
- 82) Mrouch, A., Kase, N.:
Olfactory genital dysplasia
Am. J. Obstet. Gynecol. 100, 525, 1968
- 83) Nakashina, J., Robinson, A.:
Fertility in a 45,X female
Pediatrics 47, 770, 1971
- 84) Nocke, W., Buchholz, R.:
Sekretion von Keimdrüsensteroiden ,
Nebennierenrindensteroiden und
hypophysären Gonadotropinen bei
Gonadendysgenesie
Arch. Gynäkol. 198, 480, 1963
- 85) Nowakowski, H., Lenz, W.:
Genetic aspects in male hypogonadism
Recent Prog. Horm. Res. 17, 53, 1961
- 86) Orbach, J., Kling, A.:
Olfactory genital dysplasia
Brain Res 3, 141, 1966
- 87) Overzier, C.:
Intersexuality
Academic Press, Inc. New York, 1963
- 88) Philipp, E.:
Die primäre Amenorrhoe
Arch Gynäk. 183, 247 , 1953

- 89) Philip, J., Sele, V., Trolle, D.:
Primary amenorrhoea, a study of
101 cases
Fertil Steril 16, 795, 1965
- 90) Polani, P. E.:
Karyotype-phenotype correlations
in gonadal dysgenesis and their
bearing on the pathogenesis of
malformation
J. Med. Genet. 2, 142, 1965
- 91) Del Pozo, E., Brunde, R. R., Varga, L., Friesen, H.:
The inhibition of Prolactin secretion
in man by CB - 154 (Bromergocryptin)
J. Clin. Endocrinol. 35, 768, 1972
- 92) Rehert, G.H.:
Genetic etiology of primary
amenorrhoea
Obstet Gynecol 41, 479, 1973
- 93) Rjosk, H.K., v. Werder, K., Fahlbusch, R.:
Hyperprolaktinämische Amenorrhoe
Geburtshilf. Frauenheilkunde
36, 575, 1976
- 94) Rosenberg, J. N.:
Menstrual instability in thyroid
disease
Clin. Obstet Gynaecol. 12, 755, 1969
- 95) Ross, F., Nusynowitz, M.L.:
A syndrome of primary hypothyroidism ,
amenorrhoea and galactorrhea
J. Clin. Endocrinol. 28, 591, 1968
- 96) Sarto, G. E.:
Cytogenetics of fifty patients with
primary amenorrhoea
Am. J. Obstet. Gynecol. 119, 14, 1974

- 97) Sawyer, C. H.:
Brain and Behaviour, Brain and
Gonadal Function
Edited by R.A. Gorski and R.E. Whale
University of California Press ,
Los Angeles, 1971
- 98) Schroffner, W.G., Furth, E.D.:
Hypogonadotropic hypogonadism with
anosmia unresponsive to clomiphen
citrate
J. Clin. Endocrinol. Metab.
31, 267, 1970
- 99) Scully, R.E.:
Gonadoblastoma: a review of 75 cases
Cancer 25, 1340, 1970
- 100) Seki, K., Seki, M., Okumura, T.:
Effect of CB-154 on serum follicle
stimulating hormone, luteinizing
hormone and prolactin in women with
the amenorrhoea - galactorrhea -
syndrom
Acta Endocrinol. 79, 25, 1975
- 101) Serment, H., Felce, A., Hartung, N., Tanguy, Y.:
A propos d'une malformation
utéro-vaginale inhabituelle
Bull Féd. Soc. Gynaecol. Obstet
18, 284, 1966
- 102) Serra, G. B., Muscatello, P., Menini, E., Lafuenti, G.,
Caniglia, R.:
Enhancement of deficient pituitary
response to luteinizing hormon re-
leasing hormon in patients with
primary amenorrhoea
Obstet Gynecol 45, 523, 1975
- 103) Shaw, R.W., Butt, W.R., London, D.R., Marshall, J. C.:
Pathological mechanism to explain
some cases of amenorrhoea without
organic disease
Br. J. Obstet. Gynecol. 82, 337, 1975

- 104) Shearman, R.P.:
A physiological approach to differential diagnosis and treatment of primary amenorrhoea
J. Obstet Gynecol Br. Commonw. 75, 1101, 1968
- 105) Shellhas, H.F., Trujillo, J. M., Rutledge, F.H., Cork, A.:
Germcell tumors associated with XY - gonadal dysgenesis
Am. J. Obstet. Gynecol. 109. 1197, 1971
- 106) Simpson, J. L., Christakos, A. C., Horwith, M., Silverman, F. S.:
Gonadal dysgenesis in individuals with apparently normal chromosomal complements
Birth Defects: Original Article Series 7, 215, 1971
- 107) Simpson, J. L., Christakos, A. C.:
Hereditary factors in obstetrics and gynecology
Obstet. Gynecol. Survey 24, 580, 1969
- 108) Sohval, A.R.:
The syndrom of pure gonadal dysgenesis
Am. J. Med. 38, 615, 1965
- 109) Spitz, I. M., Diamont, Y., Rosen, E., Bell, J., Ben David, M., Polishuk, W., Rabinowitz, D.:
Isolated pituitary gonadotropic deficiency
N. Engl. J. Med. 290, 10, 1974
- 110) Starup, J., Sele, V., Henriksen, B.:
Amenorrhoea associated with increased production of gonadotropins and a morphological normal ovarian follicular apparatus
Acta Obstet. Gynecol Scand. 52, 259, 1973

- 111) Sterneberg, W. H., Barclay, D.L., Kloepfer, M. W.:
Familial XY gonadal dysgenesis
N. Engl. J. Med. 278, 625, 1968
- 112) Teter, J.:
Prognosis, malignancy and curability
of the germ-cell tumor occurring
in dysgenetic gonads
Am. J. Obstet. Gynecol. 108, 894,
1970
- 113) Teter, J.:
Classification of the syndroms of
ovarian deficiency
Proc. of Vth world Congress of
Gynecol. and Obstet.,
Butterworth Sydney, 272, 1967
- 114) Turunen, J. H.:
Karyotypic observations in chroma-
tin positive individuals with
primary ovarian failure
J. Obstet Gynecol Br. Commonw.
77, 536, 1970
- 115) Turunen, A.:
Congenital vaginal aplasia
Am. Chir. Gynaecol Fenn 46, 125,
1957
- 116) Varga, L., Wenner, R., Del Pozo, E.:
Treatment of galactorrhea-amenorrhoea-
syndrom with Brom-ergocryptin (CB-154)
Am. J. Obstet 117, 1973
- 117) Weiss, L.:
Additional evidence of gradual loss
of germ cells in the pathogenesis of
streak ovaries in Turner's syndrom
J. Med. Genet. 8, 540, 1971
- 118) Wentz, A. C.:
Diagnostic use of luteinizing hormon
releasing hormon in primary amenorrhoea
Obstet Gynecol. 45, 247, 1975

- 119) Willis, J.:
Value of the vaginal smear in the
investigation of amenorrhoea
Br. Med. J. 5484, 399, 1966
- 120) Yen, S.G., Rebar, R., Vandenberg, G., Judd, H.:
Hypothalamic amenorrhoe and hypo-
gonadotropinism:
Response to synthetic LRF
J. Clin. Endocrinol. Metab.
36, 811, 1973
- 121) Zäh, W., Kalderon, A. E., Joseph R.:
Mixed gonadal dysgenesis. A case
report and review of the world
literature
Acta Endocrinol. Suppl. 197, 79,
39, 1975
- 122) Zourlas, P.A., Commonos, A.C.:
Primary amenorrhoea with normal de-
veloped secondary sex characteristics
Obstet Gynecol. 38, 298, 1971

LEBENS LAUF

Am 26. 10. 1950 wurde ich, Imogen Eversmann, als Tochter von Rudolf Wilhelm Eversmann, von Beruf Wirtschaftsjurist und dessen Ehefrau Lieselotte, geb. Peters, von Beruf Kunstmalerin, in München geboren.

Von 1957 - 1961 besuchte ich die Volksschule, anschließend trat ich in das St.-Anna-Gymnasium in München über, an dem ich 1970 das Abitur bestand.

Vom Wintersemester 1970/71 an studierte ich an der Ludwig-Maximilian-Universität in München Humanmedizin. Im Herbst 1971 legte ich das Vorphysikum ab, im Frühjahr 1973 das Physikum.

Im Juni 1976 bestand ich erfolgreich das Staatsexamen, meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich am Kreiskrankenhaus München-Pasing vom 1.1.1977 - 31.12.1977 in den Fächern Innere Medizin, Chirurgie und Gynäkologie.

Mit der Anfertigung der vorliegenden Dissertation war ich vom Herbst 1976 bis Oktober 1978 beschäftigt.

